

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und
Pädiatrische Intensivmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

**Neue interventionelle Therapiemethoden zur Optimierung der
Lungenstrombahn bei angeborenen Herzfehlern**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Pädiatrie

vorgelegt von
Dr. med. Anja Tengler
München 2021

Fachmentorat

Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Prof. Dr. med. Robert Dalla-Pozza

Prof. Dr. med. Christian Hagl

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Neue interventionelle Therapiemöglichkeiten der Lungenstrombahn.....	6
2.1 Etablierung des Mikrokatheter-assistierten Stentings des persistierenden Ductus arteriosus bei Ductus-abhängigen Vitien	6
2.2 Evaluation neuer Occluder zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus	9
2.2.1 Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus mittels Nit-Occlud® PDA Device	10
2.2.2 Verschluss großer persistierender Ductus arteriosus bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels Occlutech® PDA Occluder	12
2.3 Evaluation der perkutanen Pulmonalklappenimplantation mittels Edwards Sapien® Klappen .	15
2.3.1 Durchführbarkeit und Risikostratifizierung der perkutanen Pulmonalklappenimplantation per Edwards Sapien® Klappe	16
2.3.2 Grenzen der perkutanen Pulmonalklappenimplantation und off-label Verwendung der Edwards Sapien® Klappe zur Erweiterung des Patientenpools.....	19
2.3.3 Endokarditisrisiko bei Verwendung von Edwards Sapien® Klappen	30
3. Zusammenfassung und Ausblick	33
4. Abkürzungsverzeichnis	35
5. Literaturverzeichnis.....	36
6. Publikationsliste	40
7. Danksagung	47

1. Einleitung

Interventionelle Therapiemöglichkeiten in der Kinderkardiologie waren Jahrzehnte lang auf die bloße Ballondilatation von Gefäßstenosen oder den Verschluss intrakardialer Shunts beschränkt. Seit der Jahrtausendwende wurde durch die Verwendung verbesserter Kathetermaterialien, perkutan einzubringender Stents und Verschlussysteme ein zunehmender Anteil der Erkrankungen auch einer interventionellen Therapie zugänglich. Meilensteine in der Weiterentwicklung der interventionellen Kinderkardiologie waren die Verwendung des interventionellen Gefäßstentings (1), der Etablierung zahlreicher Verschlussysteme (2) sowie die Erfindung der pulmonalen Katheterklappe (3). Damit war die Herzkatheteruntersuchung in der Kinderkardiologie bzw. bei der Behandlung angeborener Herzfehler und struktureller Herzerkrankungen nicht mehr nur mehrheitlich diagnostischer Natur, sondern bietet heute ein breiteres Spektrum auch an definitiven Therapiemöglichkeiten. Die herzchirurgische Behandlung von Herzfehlern bzw. Erkrankungen der angeschlossenen Lungenstrombahn sind meist verbunden mit einer Thorakotomie, der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und davon ausgehend einem längeren intensivstationären Aufenthalt und erheblichen Krankenhauskosten (4). Durch Katheterinterventionen, die in der Mehrheit der Fälle in Sedierung und ohne Intensivaufenthalt durchgeführt werden können, kann sowohl die Belastung für den Patienten, als auch die Kostenbelastung des Gesundheitssystems vermindert werden (4). Die Weiterentwicklung der interventionellen Therapieoptionen angeborener Herzfehler gilt damit als wichtiger Baustein der Kinderkardiologie.

Viele angeborene Herzfehler wie z.B. die Fallot'sche Tetralogie, die Pulmonalatresie oder auch univentrikuläre Herzen schließen nicht nur intrakardiale Fehlbildungen ein, sondern betreffen auch die angrenzenden großen Gefäße, Aorta und Pulmonalarterie. Einem freien Abstrom in das pulmonale Gefäßsystem kommt zur Aufrechterhaltung einer funktionierenden Zirkulation bei diesen Herzfehlern eine besondere Bedeutung zu. Durch ein ein- oder mehrzeitiges Operationskonzept werden Pulmonalstenosen – oder atresien erweitert oder gar erst eröffnet,

Klappen rekonstruiert oder erneuert und alternative Shuntverbindungen angelegt oder verschlossen.

Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes ist es, moderne und neue interventionelle Therapiemöglichkeiten zur Optimierung der Lungenstrombahn bei angeborenen Herzfehlern zu evaluieren, deren Grenzen aufzuzeigen und neue Therapieansätze zu etablieren.

2. Neue interventionelle Therapiemöglichkeiten der Lungenstrombahn

Mit den folgenden aktuellen Weiterentwicklungen der Kathetertechniken können Behandlungen von Erkrankungen der Lungenstrombahn zunehmend auch interventionell und damit mit verminderter Belastung für den Patienten und das Gesundheitssystem ergänzt oder ersetzt werden.

2.1 Etablierung des Mikrokatheter-assistierten Stentings des persistierenden Ductus arteriosus bei Ductus-abhängigen Vitien

Zugehörige Publikation:

- Haas NA, Fernandez-Rodriguez S, Dalla Pozza R, Fischer M, Ulrich S, Jakob A, **Lehner A.**
Microcatheter-assisted stenting of the tortuous vertical ductus arteriosus via femoral access in a duct-dependent pulmonary circulation. Int J Cardiol. 2019 Jun 15;285:103-107

Der erste Teil des vorliegenden Habilitationsprojektes gilt hierbei einer neuen Technik zum Stenting des persistierenden Ductus arteriosus (PDA) bei Ductus-abhängigen Herzfehlern. Dies wird insbesondere bei neugeborenen Patienten mit geringerem Geburtsgewicht oder besonders komplexer kardialer Anatomie durchgeführt, für die eine Herzoperation mit einem sehr großen Risiko verbunden ist und die ohne weitere Therapie versterben würden. Die Intervention ist dementsprechend ebenso mit einem hohen Risikoscore behaftet und gilt als technisch sehr herausfordernd für den behandelnden Kinderkardiologen. Eine Weiterentwicklung oder Vereinfachung der bisherigen Technik steht dementsprechend im Fokus der interventionellen Kinderkardiologie.

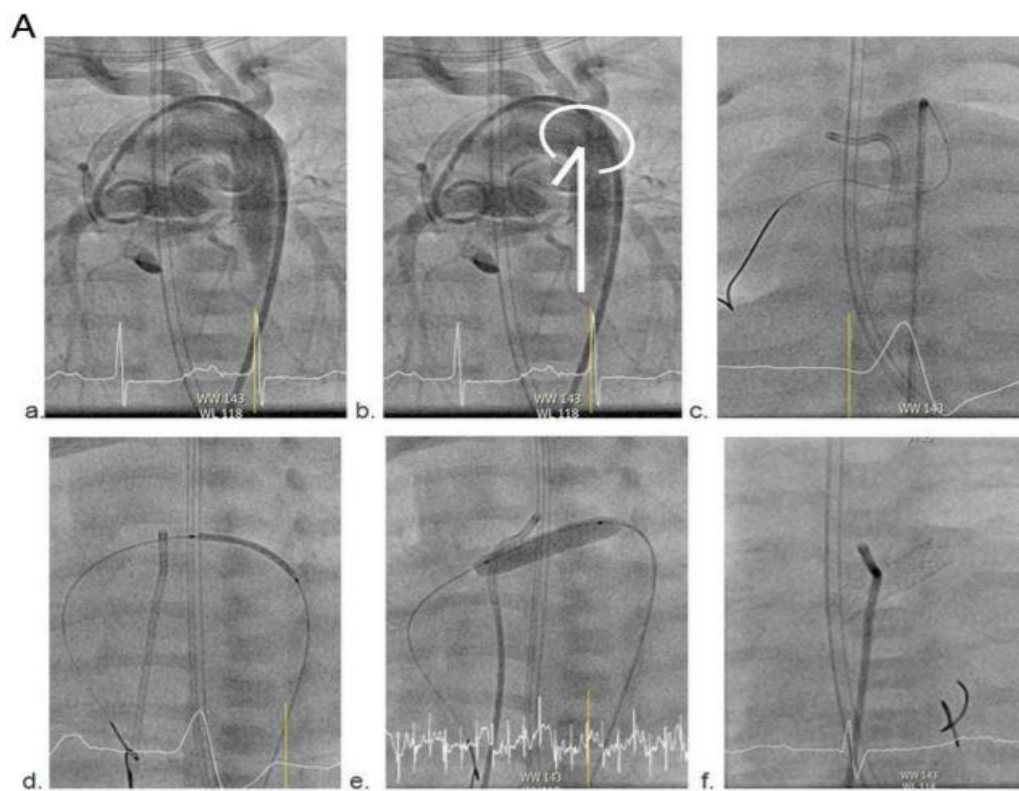
Das Stenting des PDA hat sich in den letzten Jahren zunehmend als Therapiealternative zur chirurgischen Shunt-Anlage etabliert. Insbesondere bei Neonaten mit PDA-abhängiger Lungendurchblutung nimmt der PDA oftmals einen besonders komplizierten und gewundenen Verlauf (sog. „tortuous duct“ oder „funny duct“). Es wurden dabei viele verschiedene

Zugangswege, Techniken und Materialien beschrieben, wie diese anspruchsvolle Anatomie des PDA am einfachsten und mit möglichst wenig Komplikation zu erreichen und zu behandeln ist. Viele Autoren empfehlen dabei einen möglichst direkt auf den Eingang des PDA gerichteten Zugang z.B. über die Arteria axillaris oder carotis, um den PDA möglichst ohne zusätzliche Winkel und Neigungen zu erreichen (5-8). Beide nicht-femorale Zugangswege werden jedoch insgesamt im Kindesalter selten verwendet und sind damit oft nicht im Standardrepertoire des geübten Interventionisten. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko an Gefäßkomplikationen bei Manipulation an den sehr kleinkalibrigen Axillargefäßen bei Neugeborenen und das Risiko cerebrovaskulärer Komplikationen bei Zugang über die A. carotis (8).

Wir untersuchten daher zum einen, ob der standardisierte femorale Zugangsweg für Schleusen und Katheter auch in Neugeborenen und Säuglingen für das PDA-Stenting geeignet ist. Aus der femoralen Route ergibt sich ein spitzwinkliger Abgang des PDA (Abb. 1A und B), der den Zugang mittels Standardkatheter erschweren kann. Hierzu entwickelten wir ein Verfahren zur vereinfachten Passage des PDA durch die Verwendung eines Mikrokatheters und schrittweises Vorschieben eines weichen Koronardrahtes.

Diese neuartige Technik des PDA-Stentings wurde im Untersuchungszeitraum bei fünf Neugeborenen und Säuglingen (Alter 4/5 < 1 Woche; Gewicht 2,7-3,2 kg; 1 Nach-Stenting im Alter von 6,5 Monaten und 5,9 kg) angewandt. Über den femoralen Zugangsweg war der PDA trotz spitzwinkligem Abgang in 2 Patienten ohne zusätzliche Mikrokatheterassistenz zu erreichen. Hier konnte der PDA per 4 French IM-Katheter (Cordis, REF 538-460, Johnson&Johnson Company, Miami Lakes FL, USA) oder manuell zugeschnittenen Pigtail-Katheters (Terumo Outlook, REF RQ-4SPSO4GM, Terumo Europe N.V., Leuven, Belgium) intubiert und mit einem weichen Koronardraht problemlos passiert werden. In drei Patienten war die Passage aufgrund der torquierten Anatomie nicht möglich, so dass zur Stabilisierung des Drahtes ein schrittweises Vorschieben und Schienung mittels Mikrokatheter erfolgte. Konnte der Katheter erfolgreich in der rechten oder linken Pulmonalarterie platziert werden,

erfolgte der Wechsel auf einen steiferen Draht (HI TORQUE IRON MAN, Abbott Vascular, REF 1001309, Diegem, Belgium) und hierüber Implantation eines vormontierten drug-eluting Koronarstents (12/15/18 mm x 4,5 mm, Resolute Onyx, REF RONYX45018X, Medtronic, Galway, Ireland). Mit dieser Technik konnte in allen fünf Patienten ein Stenting des PDA erreicht werden. Während vier Patienten unter stabiler Hämodynamik bis zur weiteren operativen Therapie in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden konnten, war bei einem Patienten mit hochgradiger Stenose der LPA und RPA eine operative Patchplastik der Pulmonalarterien und Einlage eines chirurgischen Shunts notwendig.



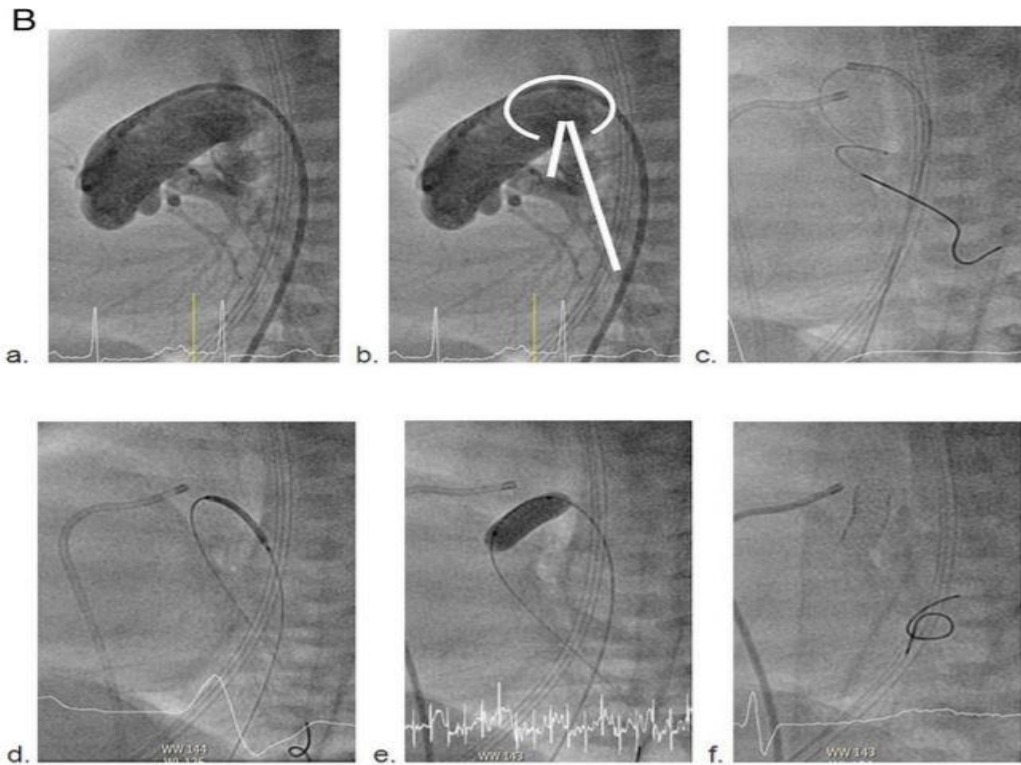


Abb. 1A (anterior-posterior) und B (lateral): Angiographische Dokumentation der Stent-Implantation. a. Angiographie zur Darstellung der Anatomie. b. Darstellung des spitzen Winkels zwischen Aorta descendens und Abgang des PDA, den Katheter und Führungsdraht passieren müssen. c. Passieren des PDA mittels weichem Führungsdraht. d. Strecken des gewundenen PDA durch Wechsel auf einen steifen Führungsdraht. e. Stent Implantation per Ballonkatheter. f. Finales Ergebnis.

Wir konnten zeigen, dass die Verwendung des standardisierten femoralen Zugangsweges auch bei komplexer Anatomie des PDA möglich ist. Zur Vereinfachung der Intubation und Passage des PDA ist die Mikrokatheter-assistierte Technik eine neuartige und nun erstmals beschriebene Option, die diese schwierige Intervention vereinfachen kann und das Armamentarium des Interventionisten erweitert.

2.2 Evaluation neuer Occluder zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus

Der zweite Teil des Habilitationsprojektes betrifft neben dem „Offenhalten“ des PDA den Verschluss desselben. Der interventionelle Verschluss eines PDA ist einer der häufigsten

Routineeingriffe und wird seit Jahren mit sehr guten prozeduralen Ergebnissen durchgeführt. Stetige Weiterentwicklungen der Verschlussysteme sollen die Komplexität der Prozedur weiter vermindern und die Verschlussraten weiter steigern. Dies gilt es im Vergleich zu bereits etablierten Verschlussystemen zu untersuchen. Die Grenzen dieser Intervention liegen bei besonders großen PDAs und konsekutiver pulmonalarterieller Hypertonie. Im schlimmsten Falle kommt es zur Fixierung der letzteren (Eisenmenger-Syndrom), so dass ein Verschluss unmöglich wird und der Patient palliativ behandelt werden muss. Hier gilt es Verschlussysteme zu entwickeln und einzusetzen, die auch bei großen PDAs erfolgreich implantiert werden können und so eine Entwicklung oder das Fortschreiten einer pulmonalarteriellen Hypertonie verhindern können.

2.2.1 Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus mittels Nit-Occlud® PDA Device

Zugehörige Publikation:

- Maksymenko AV, Kuzmenko YL, Dovhaliuk AA, Motrechko OO, Hermann FE, Haas NA, **Lehner A.** Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with the Nit-Occlud patent ductus arteriosus device in 268 consecutive cases. Ann Pediatr Cardiol 2019;12(3):206-211

Eine diese Weiterentwicklungen der letzten Jahre ist das Nit-Occlud® PDA Device der Fa. Pfm (pfm medical ag, Köln, Deutschland). Dabei handelt es sich um ein sich selbst aufrollendes Drahtgeflecht (Nickel-Titan-Legierung – Nitinol). Im vollständig aus der Schleuse gelöstem Zustand entsteht so eine korkenartige Spirale, die sich an die die multiplen Konfigurationen eines PDA flexibel anpassen kann (Abb. 2A/B). Dabei sind die aortalen Drahtwindungen etwas steifer, um bei der Implantation ein Durchziehen durch den PDA zu verhindern. Das System ist vormontiert, voll zurückzieh- und repositionierbar und kann durch 4 oder 5 Frech Schleusen implantiert werden. Im Gegensatz zu anderen Verschlussystemen ist sowohl das Standardvorgehen per transvenöser Route möglich, als auch der Verschluss über einen retrograden aortalen Zugang. Zugelassen ist das Device für PDAs von < 5 mm minimalem Durchmesser.

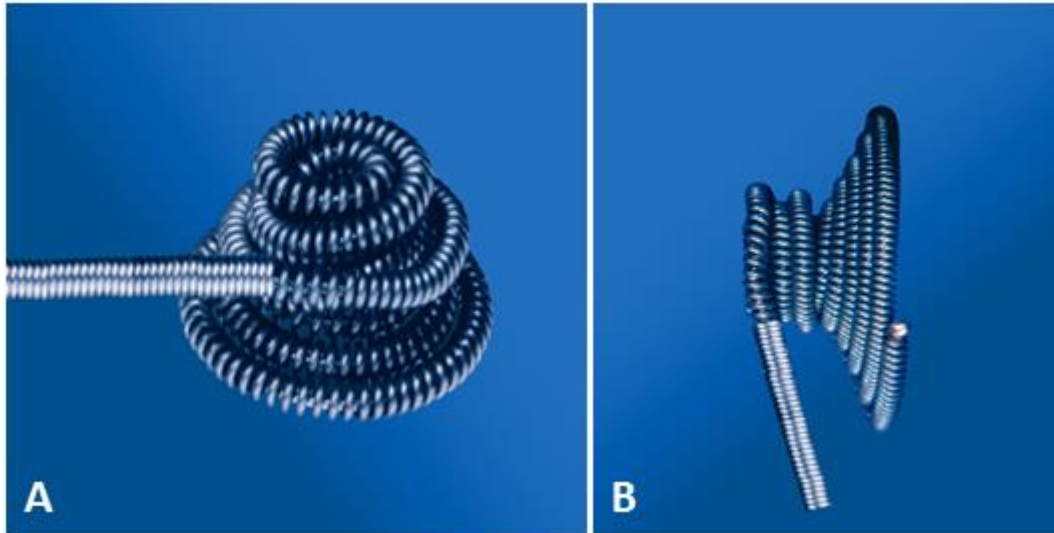


Abb. 2A und B: pfm Nit-Occlud® PDA device – ein Nitinol-basiertes spiralförmiges Drahtgeflecht

Wir untersuchten die Sicherheit, Effektivität und Follow-up-Ergebnisse des Nit-Occlud® PDA Devices an der weltweit größten Patientenkohorte mit 268 konsekutiven Patienten (Alter 5 Monate – 62 Jahre; Gewicht 5,5 – 97 kg). Erhoben wurden retrospektive Daten im Zeitraum von 2008 bis 2015. Patienten mit bestehender pulmonaler Hypertonie oder PDAs > 5 mm wurden ausgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurden die PDAs mit minimalen Diametern von 0,4 – 4 mm gemessen. Eingesetzt wurden Spiralen von 4 mm x 4 mm (17 Patienten) bis 11 mm x 6 mm (21 Patienten). Am häufigsten wurde die Größe 7 mm x 6 mm verwendet (37,6%). Das Nit-Occlud®-Device konnte in allen Patienten regelrecht positioniert werden. Embolisationen oder eine Beeinträchtigung der umliegenden Strukturen (z.B. Lumeneinengung der Pulmonalarterien) traten nicht auf. In einem Patienten musste das Device bei augenscheinlichem „Undersizing“ zurückgezogen und durch die nächste Größe ersetzt werden. Bei einem Patienten kam es periinterventionell zu einem embolischen Ereignis mit kleinem ischämischem Infarkt. Die Neurologie war bis auf eine Episode an Kopfschmerzen unbeeinträchtigt und unter entsprechender Antikoagulation traten keine erneuten Ereignisse auf. Weitere Komplikationen waren nicht zu vermerken. Bei 15,3% der Patienten wurde der retrograde transaortale Zugangsweg gewählt. Die Implantation gestaltete sich hierüber nicht schwieriger als über die transvenöse Standardroute und ergab vergleichbare Verschlussraten.

Unmittelbar nach Implantation waren echokardiographisch 62% der PDAs komplett ohne Rest-Shunt verschlossen. Nach 3-10 Tagen waren 95,1% komplett verschlossen, nach 1 Monat 97,8% und nach 6 Monaten 98,5%. Damit konnte das Nit-Occlud®-System vergleichbare Verschlussraten zu den bisher am Markt verwendeten Occludern erzielen. Die Implantationstechnik gestaltete sich ebenso einfach und in der üblichen Routine durchführbar. Die Komplikationsrate war angesichts der Größe der Kohorte erfreulich niedrig. Insgesamt konnte durch unsere Studie die Sicherheit und die Effektivität des Nit-Occlud®-Systems auch im 6 monatigen Follow-up bestätigt werden.

2.2.2 Verschluss großer persistierender Ductus arteriosus bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels Occlutech® PDA Occluder

Zugehörige Publikation:

- **Lehner A**, Ulrich S, Happel CM, Fischer M, Kantzis M, Schulze-Neick I, Haas NA. Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: Initial clinical case-series with the new Occlutech® PDA occluder. Catheter Cardiovasc Interv. 2017 Mar 1;89(4):718-725

Sehr große PDAs (PDA-Diameter /Aortendiameter > 0,5) und insbesondere dann, wenn bereits ein erhöhter pulmonalarterieller Druck vorliegt, stellen nach wie vor eine besondere Herausforderung für die interventionelle Therapie dar. Hier besteht die Gefahr der Device-Embolisation oder Migration aufgrund des erheblich erhöhten Druckes in der Pulmonalarterie sowie das Risiko einer dauerhaften mechanischen Hämolyse bei Rest-Shunts (9,10).

Wir untersuchten die Durchführbarkeit und Effektivität eines solchen PDA-Verschlusses mittels des neuartigen Occlutech® PDA-Occluders (Occlutech International AB, Helsingborg, Schweden) der in seiner Form besonders für große PDAs > 5 mm Diameter konstruiert wurde: Der Occluder besteht aus einem flexiblen, selbst expandierenden Nitinol-Drahtgeflecht in charakteristischer korkenartiger Konfiguration (Abb. 3). Dabei ist das proximale (pulmonale) Ende des Devices 1.5-2 mm breiter als der aortale Teil des Device-Schafts (konisch). Die aortale Rückhaltescheibe besitzt zudem auf der aortalen Seite keinen vorstehenden „Knauf“

wie viele vergleichbare Occluder. Damit wird das Risiko einer aortalen Blutflussbeeinträchtigung verringert. Das Device ist in 8 verschiedenen Größen und in 5 zusätzlichen Varianten mit längerem Schaft verfügbar.

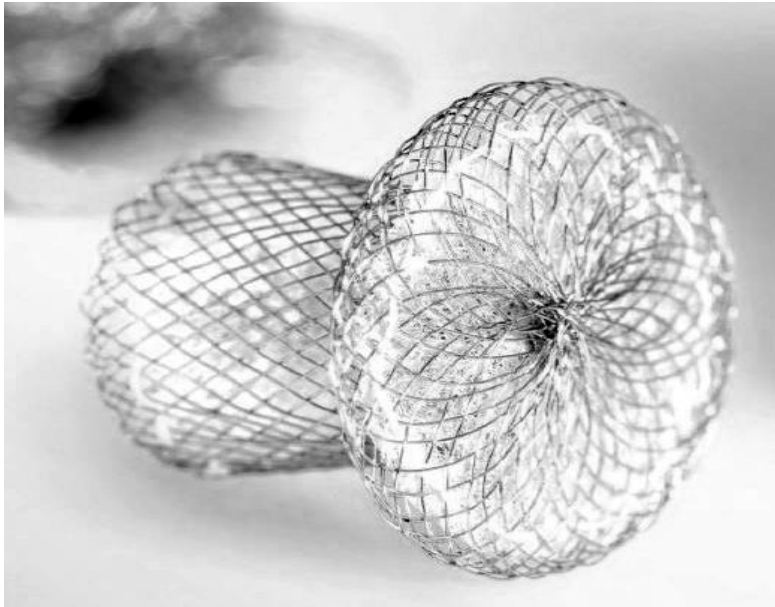


Abb. 3: Occlutech® PDA-Occluder: Ein selbst expandierenden Nitinol-Drahtgeflecht in charakteristischer korkenartiger Konfiguration

Acht Patienten (Alter 4-16 Jahre, Gewicht 14-54 kg) trafen die Einschlusskriterien im Untersuchungszeitraum (PDA > 5 mm Diameter an der schmalsten Stelle, erhöhter mittlerer pulmonalarterieller Druck > 25 mmHg) und wurden mittels des neuartigen Occlutech®-PDA-Occluders behandelt. Die optimale Größe des Devices wurde anhand des minimalen Schaftdiameters (Device-Schaft 1-2 mm größer) bestimmt. Die Implantation selbst entsprach dem Standardvorgehen eines interventionellen PDA-Verschlusses. Zusätzlich wurde jedoch vor Verschluss eine Ballonokklusion des PDA durchgeführt um die Reversibilität der pulmonalarteriellen Hypertonie zu testen. Vor dem Loslösen des Devices vom Einführsystem wurde zusätzlich ein sogenanntes „Wiggle“-Manöver durchgeführt um die stabile Verankerung des Occluders zu prüfen (Abb. 4).

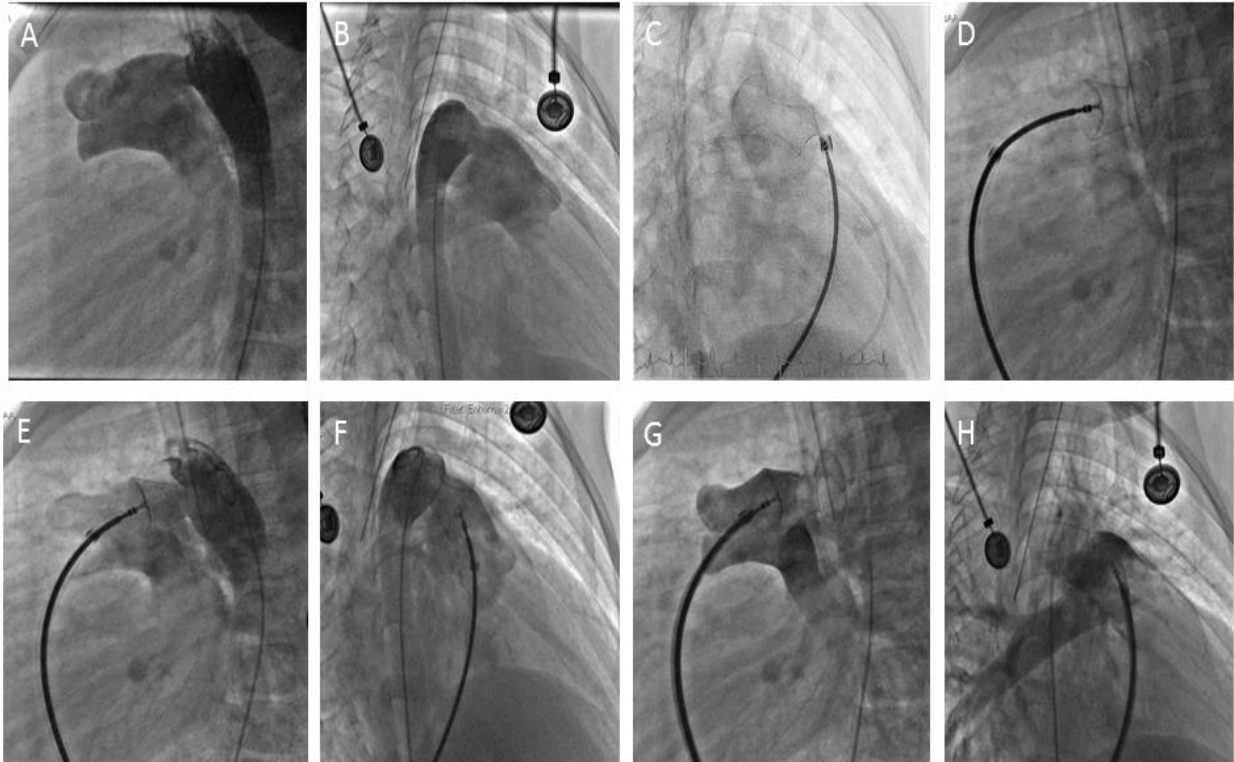


Abb. 4: Typischer Implantationsprozess. A;B. Der PDA wird per biplaner Angiographie dargestellt. C;D. Nach Ausmessen des PDA wird das entsprechende Device transpulmonal implantiert und die feste Verankerung per Wiggle-Manoeuvre (Ziehen und Schieben am Device) geprüft. E-H. Vor dem Loslösen des Devices wird per Angiographie auf eine mögliche Behinderung des aortalen oder pulmonalen Blutstroms geachtet.

Die Implantation des Occlutech®-PDA-Occluders war in allen Patienten möglich und zu 100% erfolgreich. Echokardiographische Kontrollen nach 24 und 48 Stunden sowie die Follow-up-Termine nach 3, 6 und 12 Monaten zeigten in vier Patienten einen minimalen Rest-Shunt 24 h nach Implantation. Ein Komplettverschluss des PDA war in allen Patienten nach 48 h erreicht. Hämolysezeichen, Devicemigration oder Beeinträchtigungen der umliegenden Strukturen traten auch im längeren Follow-up bei keinem Patienten auf. Der pulmonalarterielle Druck sank bei allen Patienten nach Verschluss des PDA um bis zu 41,6% ab.

Der interventionelle Verschluss großer PDAs mit begleitender pulmonalarterieller Hypertonie wurde von vielen Arbeitsgruppen mit einer ebenso großen Vielzahl von Occludern untersucht. Diese wurden jedoch allesamt nicht für diesen speziellen Einsatz designt und sind mit

entsprechenden Einschränkungen verbunden, wie z.B. fehlende Anpassung des jeweiligen Drahtgeflechts an die PDA-Form und konsekutiv höherer Gefahr der Device-Embolisation (9-10). Wir konnten zeigen, dass der speziell für diese Patientengruppe entwickelte Occlutech® PDA-Occluder gemäß der Routine-Prozedur eines PDA-Verschlusses implantiert und trotz erhöhtem pulmonalarteriellen Druck fest verankert werden kann. Er stellt damit eine effektive Erweiterung der Therapieoptionen für dieses schwierige Patientengut dar.

2.3 Evaluation der perkutanen Pulmonalklappenimplantation mittels Edwards Sapien® Klappen

Der dritte Teil des Habilitationsprojektes zur interventionellen Behandlung der Lungenstrombahn beinhaltet Untersuchungen zur perkutanen Pulmonalklappenimplantation (PPVI).



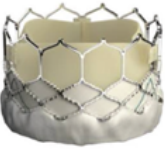
Dieses Verfahren wird erst seit 2005 zunehmend in der Klinik-Routine durchgeführt und hat in den letzten Jahren einen starken Entwicklungsschub erfahren. In der Erwachsenenkardiologie beginnt die Transkatheter-Aortenklappe mittlerweile den etablierten chirurgischen Aortenklappenersatz auch bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil abzulösen (11). Als perkutane Prothese werden hier unter anderem die unterschiedlichen Generationen Sapien® Klappe der Fa. Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) erfolgreich eingesetzt. Eine Verwendung derselben in Pulmonalisposition und eventuelle Vorteile gegenüber der etablierten Melody™-Klappe der Fa. Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) sind Gegenstand aktueller Diskussion. Insbesondere die Häufigkeit und eventuelle Ursachen von Klappenendokarditiden werden intensiv untersucht. Angesichts der sehr stark ansteigenden Patientenzahlen bei den Transkatheterimplantationen gilt dieser Fragestellung besonders großes klinisches und wissenschaftliches Interesse.

2.3.1 Durchführbarkeit und Risikostratifizierung der perkutanen Pulmonalklappenimplantation per Edwards Sapien® Klappe

Zugehörige Publikationen:

- **Lehner A**, Daskalova T, Ulrich SM, Fernandez Rodriguez S, Hofbeck M, Daehnert I, Schneider H, Tarusinov G., Kampmann C., Fischer M, Jakob A, Kantzis M, Kanaan M, Dalla-Pozza R, Haas NA. Intermediate outcomes of transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien 3 valve – German experience. Expert Rev Med Devices. 2019 Sep 16(9).
- Hascoet S, Dalla Pozza R, Bentham J, Carere RG, Kanaan M, Ewert P, Biernacka EK, Kretschmar O, Deutsch C, Lecerf F, **Lehner A**, Kantzis M, Kurucova J, Thoenes M, Bramlage P, Haas NA. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN 3 transcatheter heart valve system. EuroIntervention. 2019 Jan 20;14(13):1378-1385
- Haas NA, Carere RG, Kretschmar O, Horlick E, Rodés-Cabau J, de Wolf D, Gewillig M, Mullen M, **Lehner A**, Deutsch C, Bramlage P, Ewert P. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve system. Int J Cardiol. 2018 Jan 1;250:86-91

Zur PPVI wurde zunächst primär das im Jahr 2000 von Philipp Bonhoeffer entwickelte Modell der Fa. Medtronic (Melody™ Klappe) verwendet. Parallel dazu entwickelte Alain Cribier eine Katheterklappe für den perkutanen Aortenklappenersatz im Erwachsenenalter (12). Die Weiterentwicklung dieser Klappe ist die von der Fa. Edwards hergestellte Sapien® Klappe. Diese wurde mit der CE-Zertifizierung 2010 vermehrt auch in Pulmonalisposition implantiert (13). Während die Melody™-Klappen in den Größen bzw. Klappendurchmessern 18, 20 und 22 mm verfügbar sind, sind die Edwards Sapien® Klappen für größere Gefäßdiameter vorgesehen (20, 23, 26 und 29 mm) (Abb. 5). Mit der Verwendung der Sapien® Klappen lässt sich so zum einen der Patientenpool der behandelbaren dysfunktionalen Pulmonalklappen erweitern, aber auch ein Gefäß- bzw. Klappendurchmesser erreichen, der dem eines Erwachsenen entspricht (14). Für die noch junge Technik des Transkatheter-Pulmonalklappenersatzes per Edwards Sapien® Klappen fehlen derzeit valide Follow-up Daten aus größeren Patientenkollektiven.

	Delivery system	Valve sizes, mm	Indicated vessel size, mm	Sheath size, Fr	Sheath model	Expanded length, mm
	Retroflex 3	23/26	≥7mm	22/24	Retroflex	16.1
	Novaflex	20/23/26/29	6/6/6.5/7	16/16/18/20	eSheath	17.2
	Commander	23/26/29	5.5/5.5/6	14/14/16	eSheath	20

Pictures provided by Edwards Lifesciences

Abb. 5. Verfügbare Modelle der Edwards Sapien® Klappen (Abbildung mit freundlicher Unterstützung von Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

In einer multizentrischen internationalen Studie mit knapp 90 Patientenjahren untersuchten wir zunächst die intermediären Follow-up Ergebnisse der PPVI mittels Edwards Sapien® XT Klappe. Dies ist die erste Weiterentwicklung der ursprünglichen Edwards Sapien® Klappe und für den perkutanen Pulmonalklappenersatz CE zertifiziert. Mit den Daten aus 8 Zentren unter unserer Führung konnten wir zeigen, dass die Edwards Sapien® XT Klappe in einer großen Bandbreite an zugrunde liegenden Diagnosen und Durchmessern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) verwendet werden kann. So können z.B. auch Patienten mit Fallot-Tetralogie und Pulmonalklappeninsuffizienz nach transanulärer Patcherweiterung nun von einem perkutanen Eingriff profitieren. Die Durchmesser der Melody™-Klappen reichten für dieses Patientengut oft nicht aus. Die Hämodynamischen Daten der Studie konnten zeigen, dass mittels Sapien® XT Klappe insuffiziente Pulmonalklappen bzw. RVOTs ebenso wie Stenosen sehr effektiv behandelt werden konnten. Die Insuffizienzraten sanken von 76,1% auf 5% 30 Tage nach Implantation ab. Auch der residuelle Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (RV-PA-Gradient), ein wichtiger Marker bzgl. des Langzeit-Outcomes (15), sank von 29 mmHg auf nahezu 0. Die Komplikationsraten waren insgesamt niedrig

(6,5%) und mit Daten der Literatur und alternativen Methoden des pulmonalen Klappenersatzes vergleichbar. Während des Follow-ups zeigte sich ein sehr guter funktioneller Status der Patienten. Der Anteil an NYHA-Klasse III oder IV Patienten sank 30 Tage nach PPVI auf 9,4 % ab; mit weiter fallender Tendenz innerhalb der folgenden 2 Jahre nach PPVI. Klappendysfunktionen und/oder Endokarditiden traten nicht auf. Zusammenfassend konnten wir also zeigen, dass die PPVI per Sapien® XT Klappe eine effektive und sichere therapeutische Option für den dysfunktionalen RVOT darstellt und im intermediären Follow-up mindestens gleichrangig zu bereits länger etablierten Klappenmodellen abschneidet.

Mit der Sapien® 3 Klappe folgte kurze Zeit später die nächste Weiterentwicklung der Sapien® Klappen (Abb. 5). Im Vergleich zum Vorgängermodell bietet die S3 Klappe eine erhöhte radiale Festigkeit, kann für das Einführen transfemoral zu einem noch kleineren Durchmesser gefaltet werden und verfügt eine zusätzliche äußere Dichtmanschette um paravalvuläre Leckagen zu vermeiden. Auch dieses Klappenmodell untersuchten wir hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit, sowie im intermediären Follow-up über maximal 2 Jahre zum einen im Rahmen einer multizentrischen deutschen als auch einer weiteren internationalen Studie mit 56 bzw. 82 Patienten. Beide Studien konnten zeigen, dass auch mit der S3 Klappe eine effektive und sichere Behandlung des dysfunktionalen RVOT möglich ist, vergleichbar mit den Daten der Sapien® XT Klappe als auch mit anderen verfügbaren Klappenmodellen. Die Zahl der residuellen Klappeninsuffizienzen sank in beiden Studien auf 0% nach PPVI. Der Rest-Gradient von 46,3 auf 17,2 mmHg. Patientenzahlen in NYHA \geq II sanken von 86 auf 15,2% ab. Die Komplikationsraten waren ebenso vergleichbar niedrig. Mit niedrigeren technischen Komplikationen z.B. Klappendyslokation zeigte sich jedoch insgesamt eine ansteigende Lernkurve im Vgl. zu früheren Klappenimplantationen. Auch bei der S3 Klappe traten im intermediären Verlauf keine Fälle von Klappendysfunktionen oder Endokarditiden auf. Zusammenfassend konnten wir auch für das Nachfolgermodell, die Edwards Sapien® 3 Klappe gute periprozedurale und hämodynamische sowie intermediäre Follow-up Daten nachweisen.

2.3.2 Grenzen der perkutanen Pulmonalklappenimplantation und off-label Verwendung der Edwards Sapien® Klappe zur Erweiterung des Patientenpools

Zugehörige Publikationen:

- Haas NA, Vcasna R, Laser KT, Blanz U, Herrmann FE, Jakob A, Fischer M, Kanaan M, **Lehner A**. The standing of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgery in a non-preselected cohort with dysfunctional right ventricular outflow tract – Reasons for failure and contraindications. J Cardiol. 2019 Sep;74(3):217-222
- **Tengler A**, Ulrich S, Fischer M, Pastor-Villaescusa B, Kanaan M, Dalla Pozza R, Haas NA, Jakob A. Rationale and feasibility of transcatheter pulmonary valve implantation in small conduits with the Edwards Sapien valves. Int J Cardiol. 2020 Sept.
- Langhammer F, **Lehner A**, Haas NA, Jakob A. Percutaneous pulmonary valve implantation in a dysfunctional Trifecta® bioprosthesis after high pressure balloon fracturing. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb 19.
- **Lehner A**, Kantzis M, Haas NA. Edwards Sapien XT® pulmonic valve compression after resuscitation and successful redilatation. Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Sep 1;92(3):522-525
- **Lehner A**, Herrmann FE, Mehili J, Haas NA. Edwards Sapien 3 transcatheter aortic valve implantation for management of severe aortic regurgitation in a teenage patient with corrected atrioventricular septal defect and progressive left ventricular dysfunction. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Mar 1;93(4):E244-E247

In den meisten Studien zur PPVI wurde eine sorgfältige Selektion der für eine PPVI in Frage kommenden Patienten durchgeführt. Patienten mit nativem oder dilatiertem RVOT, sowie mit Conduits ≤ 16 mm Durchmesser oder einem Körpergewicht < 30 kg wurden gemäß den Empfehlungen des Herstellers ausgeschlossen. In den o.g. multizentrischen Follow-up Studien konnten wir bereits zeigen, dass der Patientenpool der behandelbaren RVOT-Malformationen mittels der Edwards Sapien® Klappen deutlich erweitert werden könnte. Aufgrund der größeren Klappendurchmesser war eine PPVI auch in nativen und dilatierten RVOTs möglich. Durch die verbesserten flexibleren und schmäleren Einführsysteme wurde eine Implantation auch über nicht-transfemorale Zugänge gut machbar und auch in Patienten < 20 kg Körpergewicht durchführbar.

Um den generell per PPVI behandelbaren Patientenanteil im Vergleich zur Kohorte der chirurgischen Klappenimplantation herauszufinden, führten wir eine Untersuchung aller Patientenverläufe mit dysfunktionalem RVOT zwischen 2010 und 2015 in einem Zentrum durch (Abb. 6). Dies ist die erste Analyse einer solchen übergreifenden Patientengruppe. Andere vergleichbare Studien untersuchten jeweils bereits vorselektierte Kohorten. Insgesamt konnten 382 Patienten identifiziert werden, die eine Therapie bei dysfunktionalem RVOT benötigten. Von diesen Patienten wurde eine Katheterintervention zunächst in 216 Patienten angedacht. Bei 166 Patienten wurde initial eine chirurgische Behandlung bevorzugt. Gründe für eine Operation statt Intervention waren u.a. zusätzlich nötige chirurgische Korrekturen an Herz und anderen Gefäßen. Darüber hinaus jedoch auch ein Patientengewicht < 20kg und RVOT-Diameter (gemessen per Echokardiographie oder MRT) von > 30 mm. In der Patientengruppe, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, war in 90/216 Patienten eine Ballondilatation oder Stenting des RVOT ausreichend, so dass keine PPVI notwendig war. Bei 46 Patienten war zwar eine PPVI notwendig, konnte aber aufgrund technischer Probleme (n = 4), dem Nachweis einer möglichen Kompression der Koronarien bei PPVI (n = 20) oder zu großem RVOT-Diameter (n = 22) nicht durchgeführt werden und musste operativ versorgt werden. Bei 80 von insgesamt 382 Patienten (21%) konnte erfolgreich eine PPVI durchgeführt werden. Dementsprechend nimmt die Transkatheterklappenimplantation im Vergleich zur chirurgischen Therapie des RVOT noch immer einen geringeren Stellenwert ein. Durch Verbesserungen an den aktuellen Transkatheter-Klappen, die eine perkutane Implantation auch in Patientengruppen < 20kg und mit weiten oder besonders schmalen RVOTs möglich macht, könnte der Patientenpool, der sich keiner Herzoperation unterziehen muss deutlich erweitert werden.

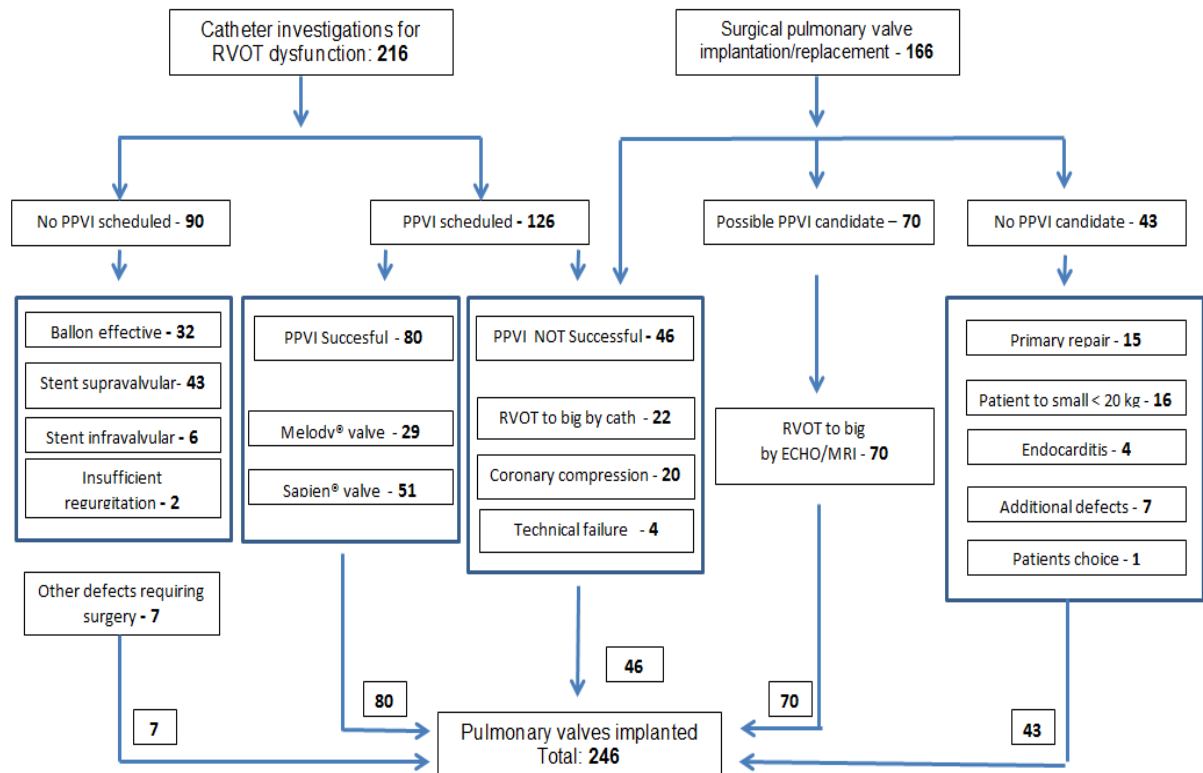
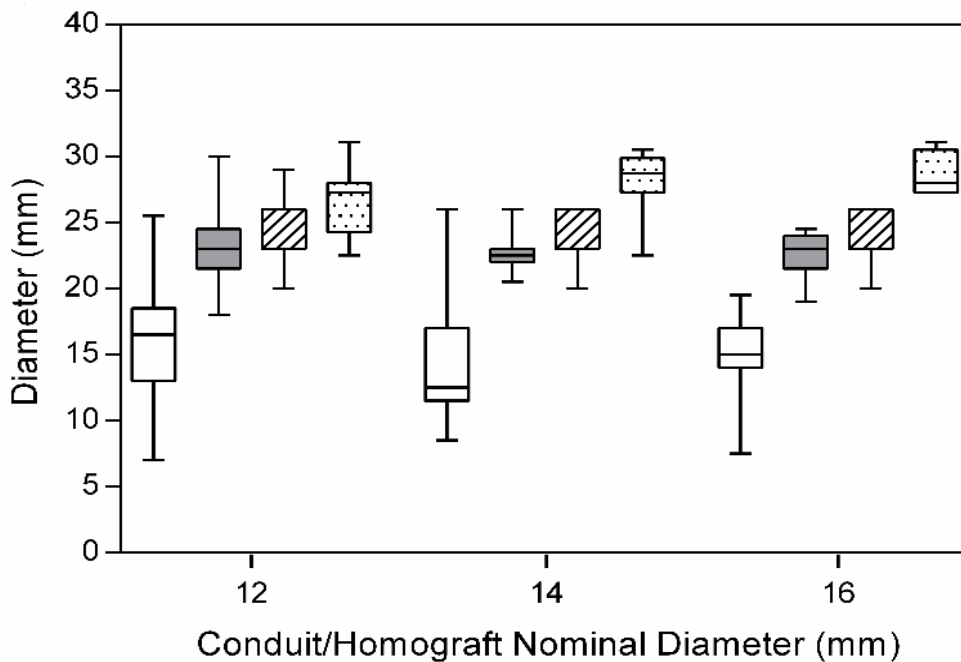


Abb. 6. Detaillierte Patientenverteilung in den einzelnen Subgruppen. Insgesamt wurde bei n = 246 Patienten die Pulmonalklappe ersetzt, davon 80 interventionell.

Die Herstellerinformation der Melody™-Katheterklappen (verfügbare Größen 18, 20 und 22 mm Klappendurchmesser) empfiehlt eine Implantation erst ab einer Conduit-Größe von ≥ 18 mm nominalem Durchmesser und eine Dilatation des Conduits nicht über 110% (16) und auch aktuelle Publikationen zur Auswertung von Melody™-Kohorten sehen die Implantation in kleineren Conduits kritisch. Insbesondere die Gefahr der Conduit-Ruptur bei Überdehnung über 110% des initialen Conduit-Durchmessers wird als Kontraindikation für eine PPVI in dieser Patientengruppe gesehen (17-19). Da Patienten mit Malformationen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes meist im Neugeborenen- oder Säuglingsalter chirurgisch versorgt werden, müssen entsprechend kleine Conduits verwendet werden, die in der aktuellen Praxis bei Degeneration chirurgisch gegen ein Conduit oder Homograft der nächsten Größe (bestenfalls Erwachsenen-Durchmesser des RVOT) ersetzt werden. Um die Anzahl der

Re-Operationen zu reduzieren wurde dabei in den letzten Jahren mit der Indikationsstellung zum Klappenersatz eher länger zugewartet. Derzeit verfügbare Langzeitstudien weisen jedoch darauf hin, dass sich ein frühzeitiger Ersatz einer stenotischen und/oder insuffizienten Pulmonalklappe positiv auf das Remodelling des belasteten rechten Ventrikels und das Langzeit-Outcome der Patienten auswirkt (19). Zur Evaluation der Machbarkeit und Sicherheit einer Edwards Sapien® Klappen Implantation (verfügbare Größen: 20, 23, 26 und 29 mm Klappendurchmesser – den Erwachsenen-RVOT-Normwerten entsprechend (14)) in Patienten mit kleinen Conduits oder Homografts ≤ 16 mm untersuchten wir unsere Patientenkohorte retrospektiv. Einschließen konnten wir dabei 33 Patienten (Altersrange 5-20 Jahre, Gewicht 15-91 kg), die im Zeitraum zwischen 2010 und 2020 eine Edwards Sapien® Klappe in entsprechend kleine Conduits oder Homografts implantiert bekommen hatten. Die Implantation konnte in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden. Vorbestehende RVOT Grafts waren n = 28 Contegra® Conduits und n = 5 Homografts (12 mm n = 15; 14 mm n = 11; 16 mm n = 7). Implantiert wurde die Sapien® Klappe der ersten Generation in n = 8 Patienten, der Nachfolger, die Sapien XT in n = 10 und die Sapien 3 Klappe in n = 15 Patienten mit 20 mm (n = 4), 23 mm (n = 19), 26 mm (n = 9) und 29 mm (n = 1). Der mittlere minimale RVOT Diameter nach PPVI war $22,7 \pm 2,3$ mm (18-30 mm), was 150% des mittleren minimalen RVOT Diameters vor PPVI entspricht (vorher $15,1 \pm 4,3$ mm) (Abb. 7 und Tab. 1).



Nominale Conduit Größe	Min. RVOT Diameter vor PPVI (mm)		Min. RVOT Diameter nach PPVI (mm)	Finale Klappengröße (mm)		Altersbezogener Normwert RVOT (mm)	
12 mm	16,6	(7-25,5)	23 (18-30)	23	(20-29)	27,3	(22,5-31,1)
14 mm	12,5	(8,5-26)	22,5 (20,5-26)	23	(20-26)	28,7	(22,5-30,5)
16 mm	14,5	(7,5-19,5)	23 (19-24,5)	23	(23-26)	28,7	(27,3-31,1)

Abb. 7 und Tab. 1: RVOT Diameter vor und nach PPVI und finale Klappengröße verglichen mit altersbezogenen Normwerten. Boxplot Weiß – Minimaler RVOT Diameter vor PPVI; Grau – Minimaler RVOT Diameter nach PPVI; Gestreift – Finale Klappengröße; Gepunktet – Altersbezogener Normwert RVOT Diameter. Werte jeweils mit Median und Range.

Schwerwiegende Komplikationen traten bei keinem der 33 Patienten auf. Die gefürchteten „Conduit-Rupturen“ beinhalteten in unserer Kohorte lediglich minimale Paravasate (n = 7; 21%) nach dem Prestenting, die in allen Fällen spontan sistierten und zu keinerlei klinischen Beeinträchtigungen führten. Gecoverte Stents, die von manchen Autoren bereits routinemäßig prophylaktisch bei schmalen Conduits oder hochgradiger Verkalkung verwendet werden, waren in n = 10 Fällen notwendig, bei denen die hochgradigen Verkalkungen bereits zu einer Ruptur der Hochdruck-Dilatationskatheter geführt hatten.

Als einer der Risikofaktoren für ein schlechtes Langzeit-Outcome nach PPVI wird ein erhöhter residueller RV-Druck angesehen. Dies kann entstehen, wenn eine große Katheterklappe in einem kleinen/stenotischen RVOT nicht gänzlich entfaltet werden kann. Mit residuellen RVOT Gradienten von $5,7 \pm 4,9$ mmHg (0-18 mmHg) bestätigte sich in unserer Kohorte, dass die Edwards Sapien® Klappen nach entsprechendem Vorstenten voll entfaltet werden konnten bzw. kein oder nur ein gering erhöhter RV-Druck verblieb. Insgesamt konnte wir also zeigen, dass auch in kleinkalibrigen Conduits oder Homografts, Sapien® Klappen mit Durchmessern, die einem Erwachsenen-Normwert entsprechen, implantiert werden können. Somit können auch jüngere Patienten mit kleinen Conduits bereits von der interventionellen statt einer chirurgischen Therapiestrategie profitieren.

Die Auswirkungen einer frühzeitigen Implantation großer Klappendurchmesser auf die Hämodynamik der jeweiligen Patienten und deren mittleren und Langzeit-Verlauf bleibt derzeit noch abzuwarten. Da aktuell die ersten Patienten unserer Kohorte die 10-Jahres-Follow-up Marke überschreiten, hoffen wir, auch diese Fragestellung bald beantworten zu können.

Als weitere sog. „off-label“ Therapie wird die PPVI per Edwards Sapien® Klappe von uns und anderen Forschergruppen bereits mit guten prozeduralen Ergebnissen nicht nur in schmalen Conduits und Homografts, sondern auch in nativen RVOTs und /oder dilatierten RVOTs implantiert (20-21). Darüber hinaus, kann die Implantation einer Edwards Sapien® Klappe auch an einzelnen Patienten mit spezieller Indikation und/oder erhöhter Morbidität eine Alternative zur Klappenchirurgie sein. So konnten wir zeigen, dass nicht nur eine „valve-in-valve“ Implantation in eine vorbestehende Transkatheter-Klappe (Melody™ Klappe) sondern eine perkutane Implantation einer Edwards Sapien® Klappe in eine vorbestehende chirurgische Pulmonalklappe (Autotissue Matrix P® valve, Mitroflow bioprosthetic valve, Trifecta™ pulmonary bioprosthesis) mit gutem prozeduralem Ergebnis möglich ist (Abb. 8).

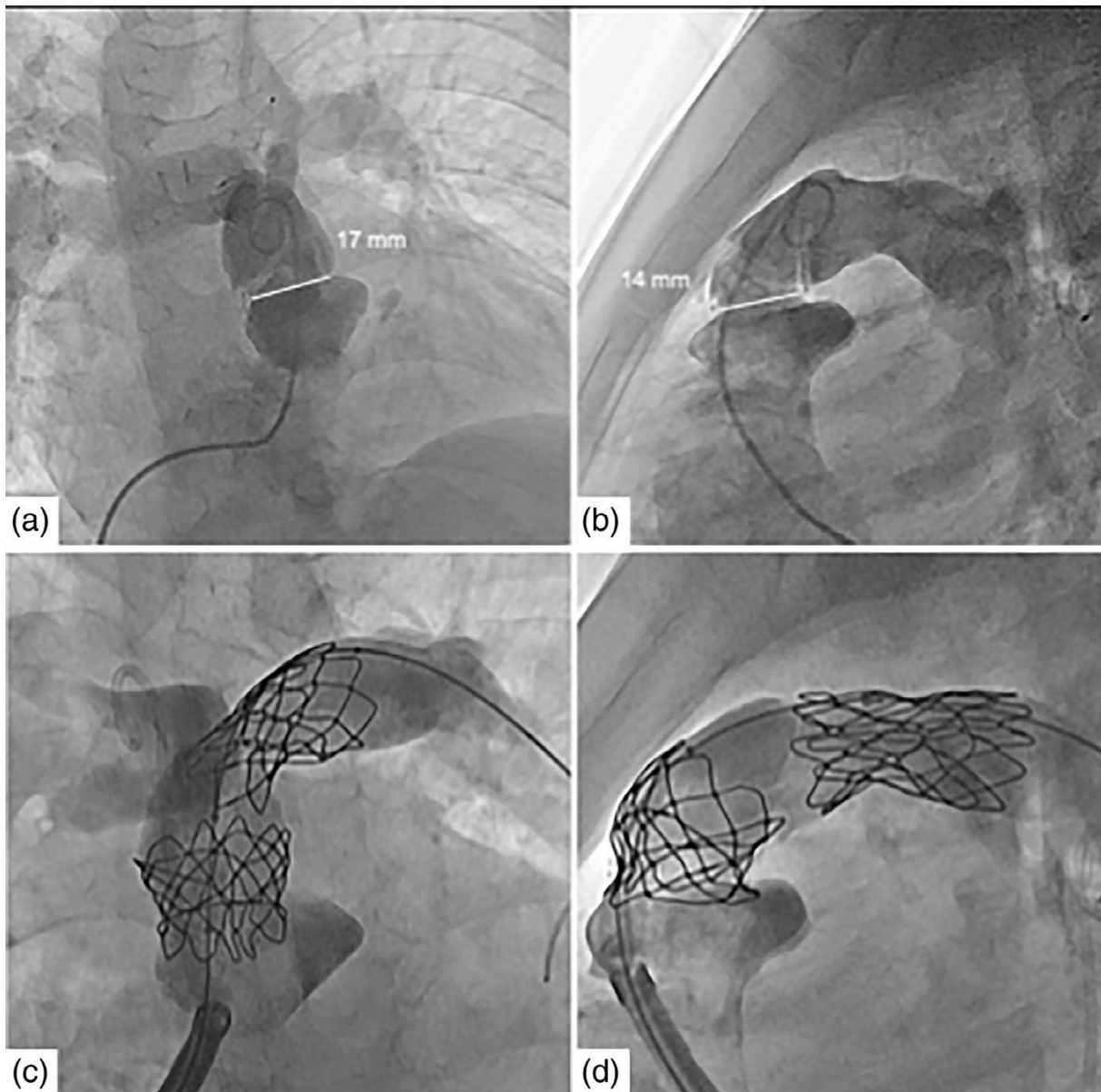


Abb. 8.1. Angiographische Darstellung des RVOT mit dysfunktionaler Trifecta™ Bioprothese. Der innere Klappendurchmesser derselben wird mit 17 bzw. 14 mm ausgemessen (a, b). c und d zeigen die Situation nach Implantation zweier CP-Stents zur Behebung der Stenose der linken Pulmonalarterie und im Pulmonalishauptstamm bzw. der Trifecta-Klappe im Sinne eines „Prestentings“ vor Implantation der Sapien-Klappe.

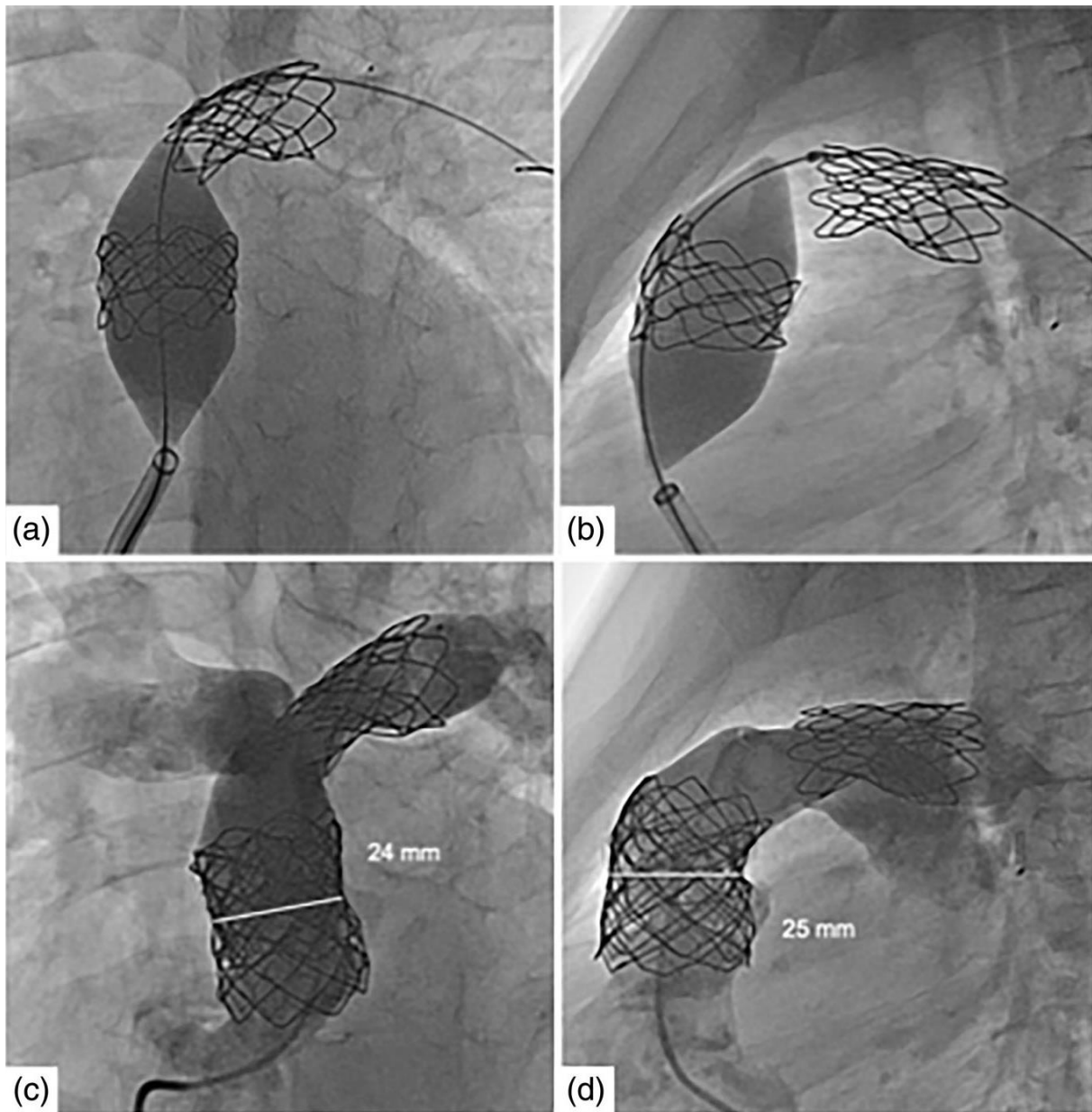


Abb. 8.2. Angiographische Darstellung zwei Monate später vor (a,b) und nach (c,d) Implantation der Sapien-Klappe. Zunächst wird der vorbestehende CP-Stent im RVOT per Hochdruckballon (24 mm Atlas Gold PTA Ballon, Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, USA) dilatiert und ein zweiter CP-Stent zur Sicherung der „landing zone“ der Sapien® Klappe implantiert. Im Anschluss folgt die Implantation einer 26 mm Sapien®-Klappe. Die finalen minimalen Klappendurchmesser betragen 24 bzw. 25 mm (c, d).

Aufgrund der direkten retrosternalen Lage besteht bei Patienten nach PPVI das Risiko bei manueller Thoraxkompression die Katheterklappe zu komprimieren und dadurch den RVOT hochgradig zu obstruieren. Da Patienten mit Erkrankungen des RVOT auch konsekutiv an einer Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels leiden, die mit einem erhöhten Risiko für

das Auftreten von Rhythmusstörungen verbunden ist, ist das Reanimationsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Wir konnten zeigen, dass sich eine nach Thoraxkompression komprimierte Edwards Sapien® Klappe per Ballondilatation in die ursprüngliche Form zurück modellieren lässt. Die Klappenfunktion war in unserem Fall dadurch nicht beeinträchtigt (Abb. 9). Eine valve-in-valve Implantation wäre in einer solchen Situation jedoch ebenso denkbar.

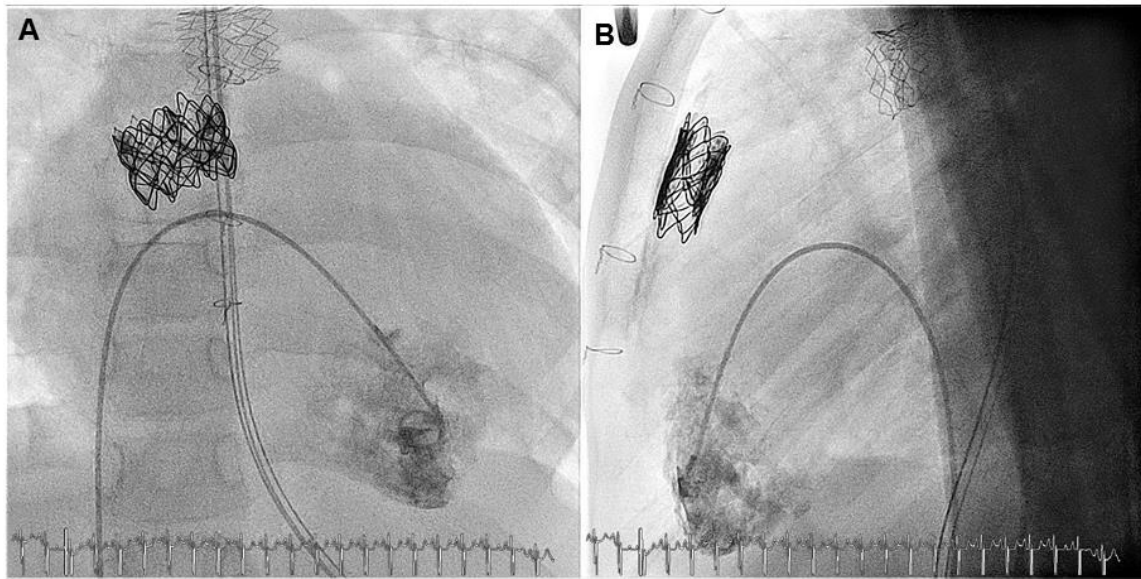


Abb. 9.1. Angiographische Darstellung der nach manueller Reanimation komprimierten Sapien®-Klappe in anterior-posteriorem Strahlengang (a) und in lateraler Ansicht (B).

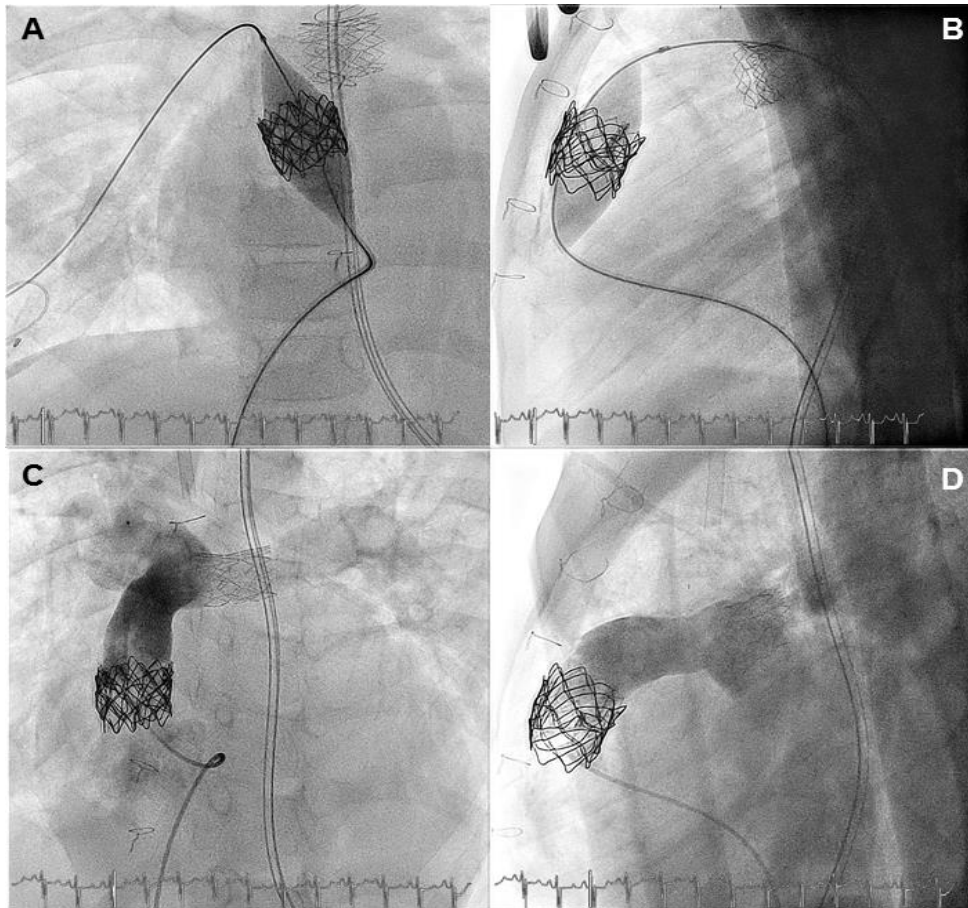


Abb. 9.2. Angiographische Darstellung nach Ballondilatation der ehemals komprimierten Sapien®-Klappe (A a.p.; B lateral) und anschließend angiographische Funktionskontrolle (C a.p.; D lateral)

Eine weitere off-label Verwendung der Edwards Sapien® Klappen ist der Einsatz in Aortenposition bei Patienten im Kindesalter und bei angeborenen Herzfehlern. Hier konnten wir als Erstbeschreiber eine erfolgreiche Implantation bei einem 17-jährigen Patienten mit linksventrikulärer Ausflusstraktstenose bei Zustand nach Korrektur eines atrioventrikulären Septum-Defektes (AVSD) zeigen. Die Implantation erfolgte analog zum Standard-Protokoll der Erwachsenen-Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und war komplikationslos möglich (Abb. 10).

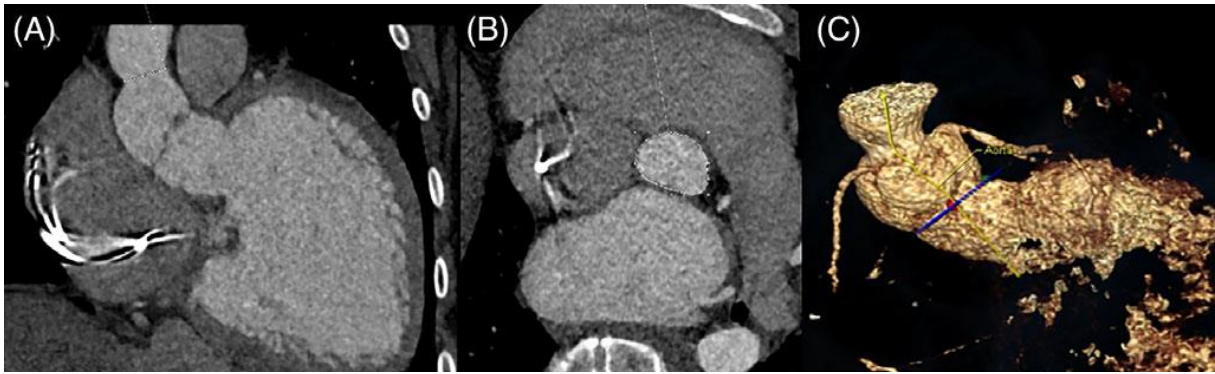


Abb. 10.1. CT-Darstellung (A, B) und 3D-Rekonstruktion (C) des LVOT vor Klappenimplantation (typ. „gooseneck“ Deformation bzw. Elongation des LVOT bei zu Grunde liegendem AVSD).

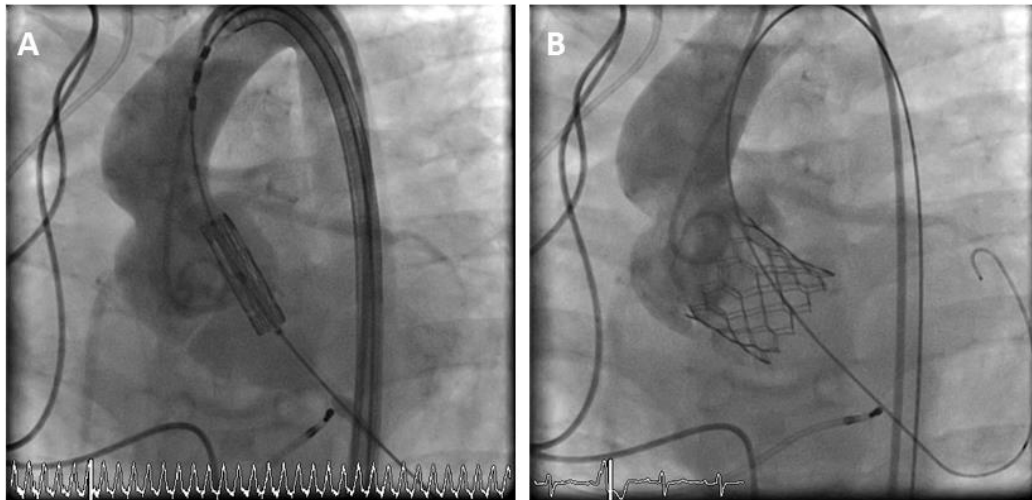


Abb. 10.2. Angiographische Darstellung des LVOT im lateralen Strahlengang. (A) Sapien®-Klappe vor Implantation. (B) Finale Position des interventionellen Aortenklappenersatzes per Sapien®-Klappe.

Die off-label Verwendung der Edwards Sapien® Klappen kann mit einer erhöhten Inzidenz an Komplikationen verbunden sein und muss auch unter ethischen Gesichtspunkten von Fall zu Fall entschieden werden. Dennoch sind auch zukünftige off-label Studien wichtig, um die „on-label“ Indikationen für die interventionelle Therapie zu erweitern und diese weniger invasive Methode des Klappenersatzes einem größeren Patientengut zugänglich zu machen.

2.3.3 Endokarditisrisiko bei Verwendung von Edwards Sapien® Klappen

Zugehörige Publikationen:

- Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, Jakob A, Dietl M, Fischer M, Kanaan M, **Lehner A**. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. Int J Cardiol. 2018 Oct 1;268:55-60
- **Lehner A**, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla-Pozza R, Fernandez Rodriguez S, Fischer M. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation. A Meta-Analysis. J Cardiol 2019 Sep;74(3):197-205

Bei der Behandlung von Malformationen des RVOTs egal ob chirurgisch oder interventionell besteht mit der Verwendung von Fremdmaterial die Indikation für eine zumindest 6-monatige Endokarditisprophylaxe. Bei residuellen Defekten lebenslang. Da die Patienten im Säuglings- oder Kindesalter zum ersten Mal behandelt werden, besteht allein durch die längere Lebenszeitspanne ein kumulativ erhöhtes Endokarditisrisiko im Vergleich z.B. zur klassischen Erwachsenen-Kohorte des Aortenklappenersatzes. In den letzten Jahren nahmen die Berichte über Endokarditiden nach Behandlung von Erkrankungen des RVOT zu. Besorgniserregend waren dabei insbesondere die Berichte zu einem erhöhten Endokarditisrisiko nach Implantation einer Melody™ Klappe (22). Ziel unserer Untersuchungen war es, zunächst eine Meta-Analyse aller Endokarditisberichte zusammenzustellen und Inzidenzen und mögliche Risikofaktoren nach chirurgischer und interventioneller Pulmonalklappenimplantation zu evaluieren. Parallel führten wir eine Analyse unserer eigenen Patientenkohorte hinsichtlich des Auftretens von Endokarditiden durch.

Für die Meta-Analyse konnten aus 967 Literaturstellen letztlich 47 als relevant eingeschlossen werden. In diesen Berichten wurden insgesamt 3616 Patienten per Melody™ Klappe behandelt, 501 per Sapien® Klappe. Es ergab sich eine Inzidenz für eine Melody™-Klappen-Endokarditis von 5,9%, für Sapien® Klappen von 1% (Abb. 11).

	Melody (n = 3616)	Sapien (n = 501)
Mean age (years)	21 ± 6	23 ± 5
Mean Follow-up (month)	35 ± 22	23 ± 16
IE events	214 (5,9%) in n = 155	5 (1%) in n = 2
Time to IE (month)	20 ± 16	2 ± 0
Treatment/Follow-up of IE patients	n = 176	n = 5
Antibiotic treatment only	43%	60%
Cardiac catheterization	15%	0
Valve explantation by surgery	34%	40%
Death	8%	0
Types of bacteria	n = 141	
Staphylococcus aureus	28%	
Other staphylococcus	18%	
Streptococcus	31%	
HACEK	7%	
Other Gram-positive bacteria	11%	
Other Gram-negative bacteria	5%	

Abb. 11. Verteilung der Patienten aus den relevanten Literaturstellen und Inzidenzen der Endokarditiden nach Klappentyp (IE = infective endocarditis)

Berichte über Endokarditiden bei Sapien® Klappen in Pulmonalisposition beruhten auf einzelnen Fallberichten. Als Ursache für die scheinbar verminderte Anfälligkeit der Sapien® Klappe wird die spezielle Entkalkungs- und Denaturierungsbehandlung, der die bovinen Klappensegel vor dem Einnähen in den Cobalt-Chrom Stent unterzogen werden, diskutiert (23,24). In Studien, die nicht nur Melody™ (Rinderjugularvene) und Sapien® Klappen (Rinderperikard), sondern auch chirurgische Alternativen wie Homografts und Contegra® Conduit untersuchten, zeigte sich ebenso eine erhöhte Anfälligkeit der bovinen Jugularvenengrafts (Melody™ Klappe, Contegra® Conduit) im Vergleich zu nicht-bovinen oder behandelten Materialien (Homograft, Hancock bioprosthetic valved Conduit, Sapien® Klappe) (25,26). In unserer eigenen Kohortenstudie konnten wir diese Vermutungen bestätigen. Zwischen 2010 und 2015 wurde bei 246 Patienten entweder ein chirurgischer (Contegra®

Conduits n = 106, Homograft: n = 55, n = 5 Hancock Conduits) oder interventioneller Pulmonalklappenersatz (Sapien® n = 51, Melody™ n = 29) durchgeführt. Bei 5 Patienten mit Contegra® Conduits und 6 Patienten mit Melody™ Klappe kam es zu einer Endokarditis. In den anderen Gruppen waren keine Fälle mit Endokarditis zu verzeichnen (Abb. 12).

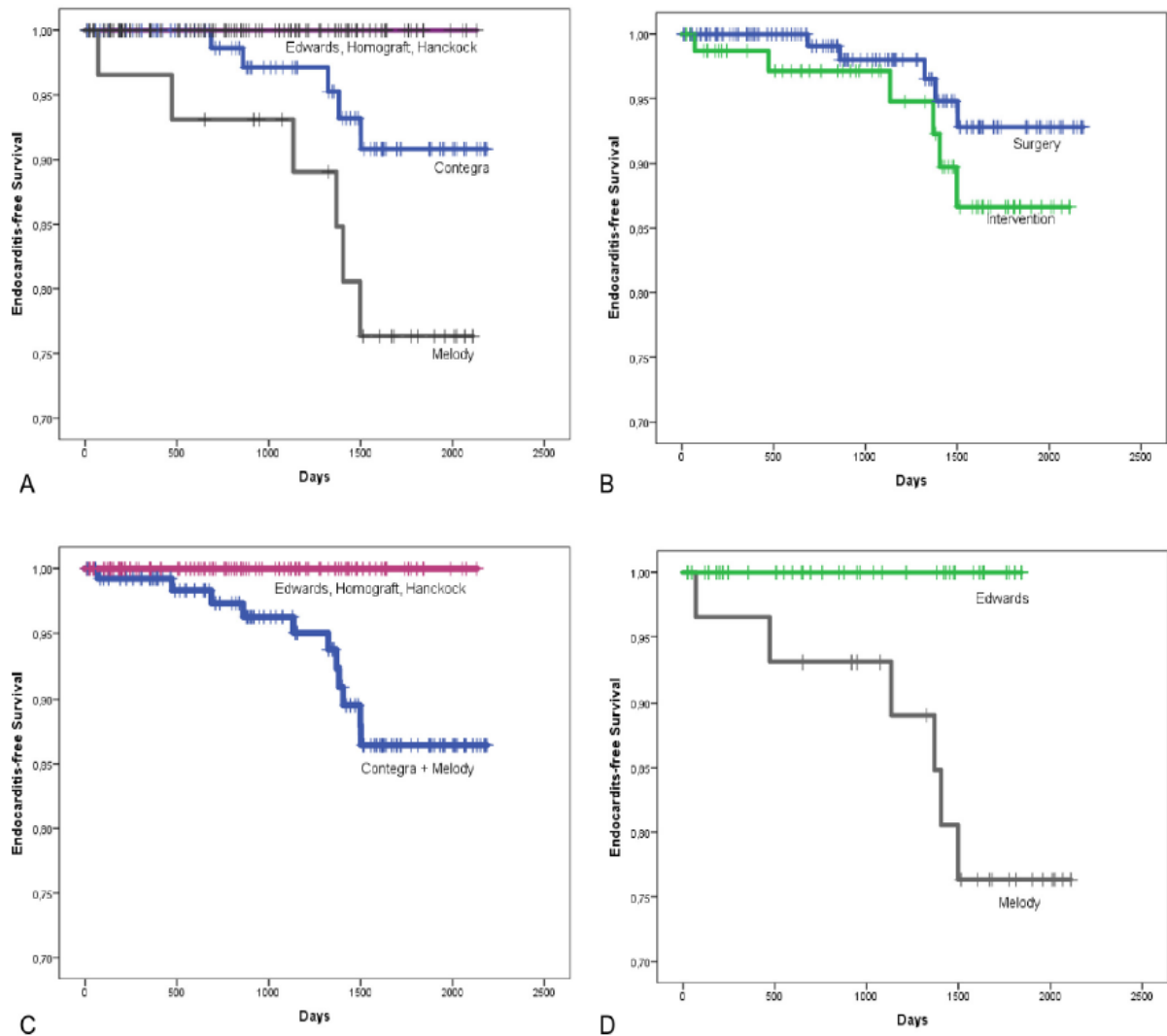


Abb. 12. Kaplan-Meier-Kurven bzgl. des Ereignis-freien Überlebens der verschiedenen Gruppen. A. Endokarditis-freies Überleben im Vergleich Melody™ Klappe und Contegra® Conduit zu Homograft und vorbehandelten bovinen oder porcinen Grafts (Edwards Sapien®, Hancock Conduit). B. Vergleich zwischen chirurgisch und interventionell behandelten Patienten. C. Vergleich zwischen bovinen Jugularvenengrafts (Melody™, Contegra®) und Homograft bzw. vorbehandelten bovinen oder porcinen Grafts (Edwards Sapien®, Hancock Conduit). D. Direkter Vergleich zwischen Melody™ Klappe und Edwards Sapien® Klappe.

Als weiteren Risikofaktor sehen manche Autoren auch das Absetzen der Plättchenhemmung mit konsekutiver Bildung von thrombotischen Auflagerungen auf den Klappensegeln und Adhäsion von Bakterien in diesen an (22). Dies scheint insbesondere bei einem turbulenten Blutstrom bzw. erhöhtem Rest-Gradienten über den RVOT der Fall zu sein. Diese Ergebnisse haben sich aktuell auch in den Empfehlungen aus der Literatur niedergeschlagen, die eine lebenslange Plättchenhemmung nach PPVI empfehlen, sowie die möglichst stenosefreie PPVI mit einem Rest-Gradienten von < 15 mmHg (15,18).

Insgesamt bleibt zu beachten, dass die Studienlage zum Outcome nach PPVI weiter dürftig ist und keine randomisierten Fall-Kontroll-Studien verfügbar sind. Durch die längere Verfügbarkeit der Melody™ Klappe sind aktuell deutlich mehr Patienten mit einer solchen versorgt und können bereits über einen längeren Zeitraum nachverfolgt werden. Das mag die Inzidenz der Endokarditiden in dieser Population positiv beeinflussen. Um in den nächsten Jahren die aktuelle Diskussion mit signifikanten Daten zu unterlegen sind internationale Multicenter-Studien notwendig.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Während die Herzkatheter-Diagnostik in der Kinderkardiologie immer mehr von nicht-invasiven Methoden wie der Echokardiographie und der MRT abgelöst wird, gewinnen interventionelle Behandlungsmethoden stetig an Bedeutung. Durch das geringere Morbiditätsrisiko für den Patienten und die verringerten Krankheitskosten im Vergleich zu chirurgischen Behandlungsoptionen kommt ihrer Weiterentwicklung höchste Beachtung zu. Im Bereich der Therapie Ductus-abhängiger Vitien und insbesondere der Behandlung univentrikulärer Herzfehler zeigt sich derzeit ein Paradigmen-Wechsel in der Kinderherzmedizin hin zum „Hybrid-Approach“ mit Ductus-Stenting und bilateralem Pulmonalarterien-Bändchen statt initial chirurgischer Shunt-Anlage. Dieses Patientengut mit stark erhöhtem periprozeduralen Mortalitätsrisiko stellt für Kinderherzchirurgen und Kinderkardiologen eine große

Herausforderung dar. Dementsprechend sind Verbesserungen der aktuellen interventionellen Techniken von höchstem Interesse. Mit unserem Ansatz zum transfemorale PDA-Stenting durch Mikrokatheterassistenz bei Neonaten und Säuglingen konnten wir eine solche technische Vereinfachung an ersten Patienten zeigen, und hoffen dieses Verfahren künftig in weiteren Fällen zu etablieren. Ein weiterer Paradigmenwechsel kündigt sich wie auch in der Erwachsenenmedizin im Bereich des Herzklappenersatzes an. In dieser Habilitationsarbeit konnte gezeigt werden, dass der aktuelle Patientenpool, der einer perkutanen Pulmonalklappenimplantation zugänglich ist zukünftig deutlich erweitert werden könnte. Mit den Edwards Sapien Klappen und deren flexiblen Einführsystem ist der perkutane Pulmonalklappenersatz auch bei kleinen Kindern (< 20 kg), vorbehandelten RVOTs mit engen und stark verkalkten RVOT Conduits oder künstlichen Klappen, stark dilatierten RVOTs und auch bei komplexer Anatomie (z.B. Z.n. oberer cavopulmonaler Anastomose) mit gutem Funktionsergebnis und niedrigem Komplikationsrisiko möglich. Noch sind die Fallzahlen gering und der Nachverfolgungszeitraum kurz. Dementsprechend gilt es durch nationale und internationale Zusammenschlüsse größere multizentrische und möglichst prospektive Datenmengen erheben zu können. Dadurch können zum einen auch für neuere Techniken evidenzbasierte Richtlinien erstellt werden, als auch derzeit geltende Limitationen der interventionellen Kinderkardiologie aufgeweicht und ausgeräumt werden.

4. Abkürzungsverzeichnis

AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt

CP-Stent = Cheatham Platinum Stent

CT = Computertomographie

LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt

MRT = Magnetresonanztomographie

NYHA = New York Heart Association

PA = Pulmonalarterie

PDA = Persistierender Ductus arteriosus

PPVI = Perkutane Pulmonalklappenimplantation

RV = Rechter Ventrikel

RVOT = Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

TAVI = Transkatheter Aortenklappenimplantation

5. Literaturverzeichnis

1. O'Laughlin MP, Slack MC, Grifka RG, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Implantation and intermediate term follow-up of stents in congenital heart disease. *Circulation*. 1993 Aug; 88(2):605-614
2. Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, Urness M, Cervera-Ceballos JJ, Amplatz K. Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. *Circulation*. 1997 Apr 15;95(8):2162-8
3. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1403-5.
4. Vergales JE, Wanchek T, Novicoff W, Kron IL, Lim DS. Cost-analysis of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgical pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Dec 1;82(7):1147-53
5. Schranz D, Michel-Behnke I, Heyer R, Vogel M, Bauer J, Valeske K, Akintürk H, Jux C. Stent implantation of the arterial duct in newborns with a truly duct-dependent pulmonary circulation: a single-center experience with the emphasis on aspects of the interventional technique. *J Interv Cardiol*. 2010 Dec;23(6):581-8
6. Alwi M. Stenting the ductus arteriosus: case selection, technique and possible complications. *Ann Pediatr Cardiol*. 2008 Jan;1(1):38-45
7. Kenny D, Berman D, Zahn E, Amin Z. Variable approaches to arterial ductal stenting in infants with complex congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jan 1;70(1):50-53
8. Bauser-Heaton H, Qureshi AM, Goldstein BH, Glatz AC, Nicholson GT, Meadows JJ, Depaolo JS, Aggarwal V, McCracken CE, Mossad EB, Wilson EC, Petit CJ. Use of carotid and axillary artery approach for stenting the patent ductus arteriosus in infants

with ductal-dependent pulmonary blood-flow: A multicenter study from the congenital catheterization research collaborative. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Mar 1;95(4):726-733

9. Garcíá-Montes JA, Camacho-Castro A, Sandoval-Jones JP, Buendia-Hernández A, Calderón-Colmenero J, Patino-Bahena E, Zabal C. Closure of large patent ductus arteriosus using the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young* 2015;25:491-495.
10. Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Djukic M, Al Hakim F, Eleftherakis NG, Simeunovic SD. Transcatheter closure of high pulmonary artery pressure persistent ductus arteriosus with the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder. *Heart* 2002;87:260-263
11. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB; PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(9).
12. Cribier A, Eltchanioff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. First human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8
13. Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, De Wolf D, Petit J, Narayanswarmi S, Laser KT, Sandica E. Percutaneous implantation of the Edwards Sapien pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol*. 2013 Feb;102(2):119-28
14. Koestenberger M, Avaian A, Ravekes W. Reference values of the right ventricular outflow tract proxima diameter in 665 healthy children and calculation of Z-score values. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 30;169(6):e99-1010

15. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, Lung TH, Berger F, Zahn EM, Gray RG, Hellenbrand WE, Kreutzer J, Eicken A, Jones TK, Ewert P. Endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 4;72(22):2717-2728
16. Medtronic Inc., Handbuch Medtronic Melody Valve, S. 12, 6422 PJ Heerlen, Netherlands, 2019;
http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/cardio/M994099A001DOC1_Re v1A_view.pdf. Zuletzt gesehen 24.09.2020
17. Bishnoi RN, Jones TK, Kreutzer J, Ringel RE. NuMED Covered Cheatham-Platinum Stent for the treatment or prevention of right ventricular outflow tract conduit disruption during transcatheter pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Feb 15;85(3):421-7
18. Holzer RJ, Hijazi ZM. Transcatheter pulmonary valve replacement: State of the art. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Jan 1;87(1):117-28.
19. Armstrong AK, Berger F, Jones TK, Moore JW, Benson LN, Cheatham JP, Turner DR, Rhodes JF, Vencent JA, Zellers T, Lung TH, Eicken A, McElhinney DB. Association between patient age at implant and outcomes after transcatheter pulmonary valve replacement in the multicenter Melody valve trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Oct 1;94(4):607-617.
20. Cools B, Brown SC, Heying R, Jansen K, Boshoff DE, Budts W, Gewillig M. Percutaneous pulmonary valve implantation for free pulmonary regurgitation following conduit-free surgery of the right ventricular outflow tract. *Int J Cardiol* 2015;186:129-35.
21. Esmaeili A, Khalil M, Behnke-Hall K, Gonzalez Y, Gonzalez MB, Kerst G, Fichtlscherer S, Akintuerk H, Schranz D. Percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI) in non-obstructive right ventricular outflow tract: Limitations and mid-term outcomes. *Transl Pediatr*. 2019 Apr;8(2):107-113

22. Malekzadeh-Milani S, Houeijeh A, Jalal Z, Hascoet S, Bakloui M, Aldebert P, et al. French national survey on infective endocarditis and the melody valve in percutaneous pulmonary valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:497-506
23. Jalal Z, Galmiche L, Lebeaux D, Villemain o, Brugada G, Patel M, et al. Selective propensity of bovine jugular vein material to bacterial adhesions: an in-vitro study. *Int J Cardiol* 2015,198-201-5
24. Hascoet S, Mauri L, Blaude C, Fournier E, Lourtet J, Riou JY, et al. Infective endocarditis risk after percutaneous pulmonary valve implantation with the melody and sapien valves. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;1010:510-7
25. Van Dijck I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R, et al. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart* 2015;101:788-93.
26. Sharma A, Cote AT, Hosking MCK, Harris KC. A systematic review of infective endocarditis in patients with bovine jugular vein valves compared with other valve types. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;24:1449-58.

6. Publikationsliste

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:

27. **Tengler A**, Ulrich S, Fischer M, Pastor-Villaescusa B, Kanaan M, Dalla Pozza R, Haas NA, Jakob A. Rationale and feasibility of transcatheter pulmonary valve implantation in small conduits with the Edwards Sapien valves. Int J Cardiol. 2020 Sept.

Impact Factor: 3.229

28. **Lehner A**, Daskalova T, Ulrich SM, Fernandez Rodriguez S, Hofbeck M, Daehnert I, Schneider H, Tarusinov G., Kampmann C., Fischer M, Jakob A, Kantzis M, Kanaan M, Dalla-Pozza R, Haas NA. Intermediate outcomes of transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien 3 valve – German experience. Expert Rev Med Devices. 2019 Sep 16(9).

Impact Factor: 2.212

29. Maksymenko AV, Kuzmenko YL, Dovhaliuk AA, Motrechko OO, Hermann FE, Haas NA, **Lehner A**. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with the Nit-Occlud patent ductus arteriosus device in 268 consecutive cases. Ann Pediatr Cardiol 2019;12(3):206-211

Impact Factor: 1.09

30. Haas NA, Vcasna R, Laser KT, Blanz U, Herrmann FE, Jakob A, Fischer M, Kanaan M, **Lehner A**. The standing of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgery in a non-preselected cohort with dysfunctional right ventricular outflow tract – Reasons for failure and contraindications. J Cardiol. 2019 Sep;74(3):217-222

Impact Factor: 2.289

31. Haas NA, Fernandez-Rodriguez S, Dalla Pozza R, Fischer M, Ulrich S, Jakob A, **Lehner A**. Microcatheter-assisted stenting of the tortuous vertical ductus arteriosus via femoral access in a duct-dependent pulmonary circulation. Int J Cardiol. 2019 Jun 15;285:103-107

Impact Factor: 3.471

32. Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, Jakob A, Dietl M, Fischer M, Kanaan M, **Lehner A**. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 1;268:5

Impact Factor: 3.471

33. **Lehner A**, Ulrich S, Happel CM, Fischer M, Kantzis M, Schulze-Neick I, Haas NA. Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: Initial clinical case-series with the new Occlutech PDA Occluder. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Mar 1;89(4):718-725

Impact Factor: 2.551

34. **Lehner A**, Schuh A, Herrmann FE, Riester M, Pallivathukal S, Dalla-Pozza R, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Malec E, Januszewska K. Influence of pulmonary artery size on the early outcome after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2014 Apr;97(4):1387-93.

Impact Factor: 2.798

Originalarbeiten als Koautor:

35. Januszewska K, **Lehner A**, Schmidt C, Stegger J, Nawrocki P, Malec E. Cobra-head cuffed vascular graft as right ventricle-to-pulmonary artery shunt in Norwood procedure. *Ann Thorac Surg*. 2020 Jun 26:S0003-4975(20)31014-6

Impact Factor: 3.919

36. Januszewska K, Nawrocki B, **Lehner A**, Stegger J, Kleinrueschkamp F, Malec E. Geometry of the pulmonary arteries before the Fontan operation. Can we influence it during the Norwood procedure? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Jan 29

Impact Factor: 3.099

37. Barron LC, Haas N, Hagl C, Schulze-Neick I, Ulrich S, **Lehner A**, Heinen F, Weinberger R, Rosenthal L, Gerstl L, Dalla-Pozza R. Motor outcome, executive functioning, and health-related quality of life of children, adolescents, and young adults after ventricular assist device and heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2020 Feb;24(1)

Impact Factor: 1.422

38. Jakob A, Schachinger E, Klau S, **Lehner A**, Ulrich S, Stiller B, Zieger B Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease. Eur J Pediatr. 2019 Nov 2

Impact Factor: 2.464

39. Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, Schachinger E, Klau S, Horstmann J, Berner R, Fischer M, **Lehner A**, Haas N, Ulrich S, Jakob A. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. BMC Pediatr. 2019 Feb 26;19(1):66.

Impact Factor: 2.267

40. Herrmann FEM, **Lehner A**, Koenig F, Hollweck T, Fano C, Dauner M, Eissner G, Hagl C, Akra B. A feasibility study of a multimodal stimulation bioreactor for the conditioning of stem cell seeded cardiac patches via electrical impulses and pulsatile perfusion. Biomed Mater Eng. 2019;30(1):37-48.

Impact Factor: 1.01

41. Hascoet S, Dalla Pozza R, Benthall J, Carere RG, Kanaan M, Ewert P, Biernacka EK, Kretschmar O, Deutsch C, Lecerf F, **Lehner A**, Kantzis M, Kurucova J, Thoenes M, Bramlage P, Haas NA. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN 3 transcatheter. EuroIntervention. 2019 Jan 20;14(13):1378-1385

Impact Factor: 3.568

42. Haas NA, Carere RG, Kretschmar O, Horlick E, Rodés-Cabau J, de Wolf D, Gewillig M, Mullen M, **Lehner A**, Deutsch C, Bramlage P, Ewert P. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve system. Int J Cardiol. 2018 Jan 1;250:86-91

Impact Factor: 3.471

43. Januszewska K, Schuh A, **Lehner A**, Dalla-Pozza R, Malec E. Lateral Atrial Tunnel Fontan Operation Predisposes to the Junctional Rhythm. *Pediatr Cardiol.* 2017 Apr;38(4):712-71 *Impact Factor: 1.677*
44. Malec E, Schmidt C, **Lehner A**, Januszewska K. Results of the Fontan operation with no early mortality in 248 consecutive patients. *Kardiol Pol.* 2017;75(3):255-260.
Impact Factor: 1.233
45. Kantzis M, **Lehner A**, Laser KT, Racolta A, Vcasna R, Fischer M, Kececioglu D, Haas NA. The “Dog Bone Technique” A Novel Easy and Safe Catheter Maneuver for Aortic Arch and Coarctation Stenting. *J Interv Cardiol.* 2017 Feb;30(1).
Impact Factor: 1.757
46. Ulrich SM, **Lehner A**, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, Schramm R, Dalla-Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R. Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:205-208.
Impact Factor: 3.471
47. Herrmann, FE, **Lehner A**, Hollweck T, Haas U, Fano C, Fehrenbach D, Kozlik-Feldmann R, Wintermantel E, Eissner G, Akra B, Hagl C. In vitro biological and mechanical evaluation of various scaffold materials for myocardial tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Apr, 102 (4), 958-66.
Impact Factor: 3.546
48. Lang N, Schmitz C, **Lehner A**, Fuchs F, Heath A, Freudenthal F, Wintersperger BJ, Huber AM, Thein E, Netz H, Kozlik-Feldmann R. Preclinical evaluation of a new self-expanding device for closure of muscular ventricular septal defects in a pig model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Sep 24. *Impact Factor 3.431*
49. Kozlik-Feldmann R, Lang N, **Lehner A**, et al. Evaluation of a new hybrid technique for closure of mVSDs in a chronic setting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):365-73.
Impact Factor 2.815

50. Kozlik-Feldmann R, Lang N, Aumann R, **Lehner A**, Rassoulia D, Sodian R, Schmitz C, Hinterseer M, Hinkel R, Thein E, Freudenthal F, Vasilyev NV, del Nido P, Netz H. Patch closure of muscular ventricular septal defects with a new hybrid therapy in a pig model. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(6):1597-1603.

Impact Factor: 12.651

Kasuistiken und Case Reports:

51. Langhammer F, **Lehner A**, Haas NA, Jakob A. Percutaneous pulmonary valve implantation in a dysfunctional Trifecta® bioprothesis after high pressure balloon fracturing. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb 19.

Impact Factor: 2.044

52. **Lehner A**, Herrmann FE, Mehilli J, Haas NA. Edwards Sapien 3 transcatheter aortic valve implantation for management of severe aortic regurgitation in a teenage patient with corrected atrioventricular septal defect and progressive left ventricular dysfunction. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Mar 1;93(4):E244-E247

Impact Factor: 2.551

53. **Lehner A**, Schulze-Neick I, Haas NA. Creation of a defined and stable Fontan fenestration with the new Occlutech Atrial Flow Regulator (AFR®). Cardiol Young. 2018 Aug;28(8):1062-1066.

Impact Factor: 0,943

54. **Lehner A**, Kantzis M, Haas NA. Edwards Sapien XT® pulmonic valve compression after resuscitation and successful redilatation. Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Sep 1;92(3):522-525

Impact Factor: 2.551

55. Manuri L, Calaciura RE, De Zorzi A, Oreto L, Raponi M, **Lehner A**, Haas N, Agati S. Atrial flow regulator for failing Fontan circulation: an initial European experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Nov 1;27(5):761-764. *Impact Factor: 1.744*

56. Dalla-Pozza R, **Lehner A**, Ulrich S, Näbauer M, Haas NA, Heineking B. Takotsubo Cardiomyopathy Complicating Percutaneous Pulmonary Valve Implantation in a Child. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017 Jan 1;2150135117697314

Impact Factor: 0.59

57. Birnbaum J, Ulrich SM, Schramm R, Hagl C, **Lehner A**, Fischer M, Haas NA, Heineking B. Transient severe tricuspid regurgitation after transplantation of an extremely oversized donor heart in a child – Does size matter? A case report. Pediatr Transplant. 2017 Feb;21(1).

Impact Factor: 1.422

58. **Lehner A**, Kozlik-Feldmann R, Herrmann F, Dalla-Pozza R, Netz H, Malec E, Januszewska K An unusual form of supracardiac total anomalous pulmonary venous return via a right-sided vertical vein in a heterotaxy syndrome case. Pediatr Cardiol. 2012 Oct;33(7):1200-2.

Impact Factor: 1.370

Übersichtsartikel und Reviews:

59. **Lehner A**, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla-Pozza R, Fernandez Rodriguez S, Fischer M. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation. A Meta-Analysis. J Cardiol 2019 Sep;74(3):197-205

Impact Factor: 2.289

60. **Lehner A**, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez Rodriguez S, Ulrich S, Haas NA, Jakob A. The creation of an interatrial right-to-left shunt in patients with severe, irreversible pulmonary hypertension: Rationale, Devices, Outcomes. Curr Cardiol Rep. 2019 Mar 18;21(5):31.

Impact Factor: 2.395

Beiträge in Büchern und Magazinen:

61. **Lehner A**, Haas NA. Update Interventionelle Kinderkardiologie. Pädiatrie up2date (Thieme) 2017;12:279-300
62. **Lehner A**. Die Fontan-Spezialambulanz. Magazin Herzblick des Herzkind e.V.
Ausgabe 02/2018
63. Haas NA, **Lehner A**. Diagnostik und Interventionen bei angeborenen Herzfehlern. Ein Begleitbuch für Patienten und Eltern, herausgegeben von der Interessengemeinschaft Das herzkranken Kind e.V. (IDHK) 2019

7. Danksagung

Den Grundstein meiner Begeisterung für die interventionelle Kinderkardiologie haben Herr Prof. Dr. Heinrich Netz und Prof. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann im Rahmen einer großartigen Doktorarbeit zum Hybridverschluss muskulärer Ventrikelseptumdefekte gelegt. Die wissenschaftliche Betreuung meiner Doktorarbeit hat damals Frau Dr. Nora Lang, ehemals Assistenzärztin der Kinderkardiologie der LMU übernommen. Ihrer fundierten und gewissenhaften Ausbildung verdanke ich einen großen Teil meines wissenschaftlichen Arbeitens in der Medizin.

Inspiziert und stets unterstützt hat mich in den letzten Jahren insbesondere mein ehemaliger Doktorand Dr. Florian Herrmann, mittlerweile selbst Assistenzarzt der Herzchirurgie der LMU München. Durch ihn ist so manche Idee rund geworden, so manche Statistik aussagekräftig und so manches Englisch lesbar.

Dass aus einigen vagen Ideen schließlich diese handfeste Habilitationsarbeit entstehen konnte, verdanke ich meinem aktuellen Chef, Herrn Prof. N. Haas. Sein unerschöpflicher Optimismus, der Wille ungewöhnliche Wege zu gehen, das Vertrauen in mein wissenschaftliches Arbeiten und seine beständige Unterstützung auch im Hinblick auf kurzfristige Korrekturhilfen zu unmöglichen Tag- und Nachtzeiten haben dieses Projekt überhaupt erst möglich gemacht und trotz zweier Elternzeiten zum Abschluss gebracht.

Mit dem Stichwort „Elternzeit“ danke ich von ganzem Herzen meinem Mann und meinen Kindern für ihre Geduld und ihr Verständnis für durchwachte Nächte, weil ein Paper fertig werden muss, für Laptop und Papierkram, der auch an Wochenenden mit im Wohnzimmer wohnt und in den Urlaubskoffer passen muss. Für euch wünsche ich mir, dass Klinik, Wissenschaft und Lehre in der Medizin, in Zukunft ein mit einem Familienleben besser „vereinbar-bares“ Nebeneinander finden.